

## 明 細 書

## チアジアゾリン誘導体

## 技術分野

本発明は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および／または予防剤などに関する。

## 背景技術

临床上重要な抗癌剤であるビンカアルカロイド類やタキサン類などの薬剤は微小管と結合し、微小管を構造ユニットとする紡錘体の機能を阻害する作用を有している。紡錘体機能は細胞分裂時（細胞周期M期）における中心体の局在や染色体の正確な分離に必須であり、その機能の阻害は、正常な細胞分裂を阻害し癌細胞に細胞死を誘導することが知られている [バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、263巻、p. 398 (1999年)]。

微小管はM期紡錘体の構成分子としてだけでなく、細胞形態の維持や細胞内物質輸送および神経線維の軸索輸送にも関わっているため、微小管作用性の抗癌剤は癌細胞に作用するだけでなく正常細胞に対しても副作用を及ぼす。例えば、微小管作用薬に特徴的な副作用として、神経線維の軸索輸送の阻害による末梢神経障害が臨床問題となっている。したがって、微小管以外の、細胞周期M期における紡錘体機能制御に重要な分子に作用し、既存の微小管作用性抗癌剤と同様に紡錘体機能を阻害する薬剤は、既存抗癌剤に見られる微小管作用に由来する上記副作用を回避した新しい抗癌剤になると期待される。

M期キネシンはM期紡錘体制御に関わる蛋白質であり、細胞周期のM期進行において必須の役割を担っている。これら蛋白質は、ATP加水分解により生じたエネ

ルギーを利用して、微小管に沿って蛋白質を移動させる機能を有しており、一般に「分子モーター」と呼ばれる機能蛋白質の一群である。M期においては、紡錘体の伸長と維持および紡錘体極と呼ばれる構造体形成に深く関わっており、さらに紡錘体微小管に沿った染色体の移動を通して、正しい細胞分裂の進行を制御している。

M期キネシンイージーファイブ (E g 5) は、進化上保存されたサブファミリーを形成するM期キネシンの一つである。E g 5はホモ四量体の双極性分子であって、2本の同じ向きの微小管を架橋して+ (プラス) 端方向へ移動させ、逆平行に並んだ2本の微小管の間でスライディングを起こし、微小管の- (マイナス) 端同士を遠ざけることで、紡錘体極を分離し、双極性の紡錘体構造の形成に関与することが知られている。このようなE g 5の機能については、抗体導入実験や特異的阻害剤を用いたヒト細胞の解析から明らかにされている [セル (C e l l)、83巻、p. 1159 (1995年)、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (J. C e l l B i o l.)、150巻、p. 975 (2000年)、実験医学、17巻、p. 439 (1999年)]。

ヒトE g 5の遺伝子は1995年にクローニングされ、昆虫細胞を用いた全長のヒトE g 5組換え蛋白質の発現とそれを利用した機能解析が報告されている [セル (C e l l)、83巻、p. 1159 (1995年)]。遺伝子はG e n B a n k a c c e s s i o n n u m b e r : X 8 5 1 3 7, N M 0 0 4 5 2 3, U 3 7 4 2 6として公的データベースに登録されている。ヒトE g 5と相溶性が高いアフリカツメガエル由来のE g 5を用いた解析 [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ユーエスエー (P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A)、96巻、p. 9106 (1999年)、バイオケミストリー (B i o c h e m i s t r y)、35巻、p. 2365

(1996年)]と同様の手法を用い、大腸菌にて発現したヒトE g 5のN末端部分を利用し、E g 5に関する生化学的解析および結晶構造解析が報告されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. B i o l o g i c a l C h e m i s t r y)、276巻、p. 25496 (2001年)、ケミストリー・

バイオロジー (Chemistry & Biology)、9巻、p. 989 (2002年)]。

ヒト正常組織におけるEg5の発現は、精巣や胸腺などに限定されることが知られており、また、癌患者組織を解析した結果より、ヒトEg5は非癌部に比べ癌部において高い発現を示すことが報告されている [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ユエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、99巻、p. 4465 (2002年)、US 6414121 B1]。

以上のように、M期キネシンEg5は新規M期作用薬の標的分子として重要であり、その阻害剤は細胞増殖に関わる疾患 (例えば、腫瘍、再狭窄、心肥大、関節炎、免疫疾患など) の治療剤として有望であると考えられる [国際公開第01/98278号、国際公開第02/56880号、国際公開第02/57244号、トレンドズ・イン・セル・バイオロジー (Trends in Cell Biology)、12巻、p. 585 (2002年)]。

ヒトEg5酵素阻害活性を示す化合物としては、モナスタロール (Monastrol) [サイエンス (Science)、286巻、p. 971 (1999年)]、キナゾリン誘導体 (国際公開第01/98278号)、フェナチアジン誘導体 (国際公開第02/057244号)、トリフェニルメタン誘導体 (国際公開第02/056880号)、ジヒドロピリミジン誘導体 (国際公開第02/079149号、国際公開第02/079169号) などが報告されている。

チアジアゾリン誘導体としては、転写因子スタット6 (STAT6) 活性化阻害活性やインテグリンのアンタゴニスト作用を有するものが知られている (特開2000-229959号、国際公開第01/56994号)。また抗菌活性、ACE阻害活性などを有するもの (国際公開第93/22311号、特開昭62-53976号、ジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.))、5巻、p. 127 (1992年))、および抗腫瘍活性を有するもの (国際公開第03/051854号、ジャー

ナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、44巻、p. 4416 (2001年)) が知られている。

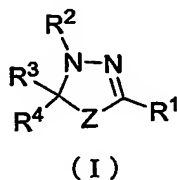
また、2位にアルキニル基または芳香族複素環基を有するチアジアゾリン誘導体 (国際公開第01/56994号) および2位にアリール基を有するチアジアゾリン誘導体 (特開2000-159756号) が知られている。さらに、2位にベンジル基を有するチアジアゾリン誘導体も知られている (ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)、35巻、p. 87 (1999年))。

#### 発明の開示

本発明の目的は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および／または予防剤を提供することにある。また別の目的は、上記の細胞増殖に関わる疾患の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(56)に関する。

#### (1) 一般式(I)



＜式中、Zは硫黄原子、または-S(=O)-を表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、または-C(=W)R<sup>5</sup> {式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>5</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケ



ニル、

—YR<sup>6</sup> (式中、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、または

—NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> [式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、—OR<sup>9</sup> (式中、R<sup>9</sup>は前記R<sup>6</sup>と同義である) または—NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (式中、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表すか、またはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する] を表す} を表し、

R<sup>2</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、または

—C(=W<sup>1</sup>)R<sup>12</sup> [式中、W<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>12</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、—Y<sup>1</sup>R<sup>13</sup> (式中、Y<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>13</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、または—NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは

は非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{14}$ と $R^{15}$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]を表し、

$R^3$ は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$R^4$ は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^3$ と $R^4$ と一緒になって

$-(CR^{16A}R^{16B})_{m1}-Q-(CR^{16C}R^{16D})_{m2}-$  {式中、 $Q$ は単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、 $m1$ および $m2$ は同一または異なって0~4の整数を表すが、 $m1$ と $m2$ は同時に0とはならず、

$R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ および $R^{16D}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{17}$  [式中、 $R^{17}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-CONR^{18}R^{19}$  (式中、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{18}$ と $R^{19}$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、

$-SO_2NR^{20}R^{21}$  (式中、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれぞれ前記の $R^{18}$ および $R^{19}$ と同義である) または $-COR^{22}$  (式中、 $R^{22}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級

アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]、 $-NR^{23}R^{24}$  [式中、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{25}$  (式中、 $R^{25}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または $-SO_2R^{26}$  (式中、 $R^{26}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表すか、または $R^{23}$ と $R^{24}$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または $-CO_2R^{27}$  (式中、 $R^{27}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表すか、または $R^{16A}$ と $R^{16B}$ もしくは $R^{16C}$ と $R^{16D}$ が一緒になって酸素原子を表し、 $m1$ または $m2$ が2以上の整数であるとき、それぞれの $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ および $R^{16D}$ は同一でも異なってもよく、隣接する二つの炭素原子に結合する $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ および $R^{16D}$ はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい}を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(2)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリ

ールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である (1) 記載の抗腫瘍剤。

(3)  $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは  $-C(=W)R^5$  (式中、 $W$  および  $R^5$  は前記と同義である) である (1) 記載の抗腫瘍剤。

(4)  $R^1$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である (1) 記載の抗腫瘍剤。

(5)  $R^1$  が置換もしくは非置換のアリールである (1) 記載の抗腫瘍剤。

(6)  $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキニルである (1) 記載の抗腫瘍剤。

(7)  $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである (1) 記載の抗腫瘍剤。

(8)  $R^2$  が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは  $-C(=W^1)R^{12}$  (式中、 $W^1$  および  $R^{12}$  はそれぞれ前記と同義である) である (1) ~ (7) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(9)  $R^2$  が  $-C(=W^1)R^{12}$  (式中、 $W^1$  および  $R^{12}$  はそれぞれ前記と同義である) である (1) ~ (7) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(10)  $R^{12}$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである (8) または (9) 記載の抗腫瘍剤。

(11)  $R^{12}$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである (8) または (9) 記載の抗腫瘍剤。

(12)  $R^{12}$  が低級アルキルである (8) または (9) 記載の抗腫瘍剤。

(13)  $W^1$  が酸素原子である (8) ~ (12) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(14)  $R^3$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である (1) ~ (13) のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(15)  $R^3$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである (1) ~ (13) のい

ずれかに記載の抗腫瘍剤。

(16)  $R^3$ が置換低級アルキルである(1)～(13)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(17)  $R^4$ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である(1)～(16)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(18)  $R^4$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である(1)～(16)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(19)  $R^4$ が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである(1)～(16)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

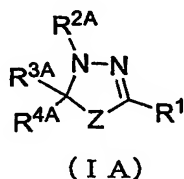
(20)  $R^3$ と $R^4$ が一緒になって  
 $-(CR^{16A}R^{16B})_{m1}-Q-(CR^{16C}R^{16D})_{m2}-$ (式中、 $Q$ 、 $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ 、 $R^{16D}$ 、 $m1$ および $m2$ はそれぞれ前記と同義である)を表す(1)～(13)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(21)  $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ (式中、 $Q$ 、 $m1$ および $m2$ はそれぞれ前記と同義である)を表す(1)～(13)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(22)  $Q$ が置換もしくは非置換のフェニレンである(20)または(21)記載の抗腫瘍剤。

(23) (1)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤。

(24) 一般式(IA)



{式中、Zは前記と同義であり、

$R^1$ は、前記と同義であり、

(A)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは $-C(=W)R^5$  (式中、 $W$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である) であるとき、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ および $R^{4A}$ はそれぞれ前記 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ と同義であり (ただし、 $Z^A$ が硫黄原子であり、かつ $R^1$ がベンジルであり、かつ $R^{2A}$ がアセチルであり、かつ $R^{3A}$ または $R^{4A}$ の一方がメチルであり、他方が2-オキソプロピルとはならない)、

(B)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であるとき、 $R^{2A}$ および $R^{3A}$ はそれぞれ前記 $R^2$ および $R^3$ と同義であり、 $R^{4A}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

(C)  $R^1$ が置換もしくは非置換のアリールであるとき、 $R^{2A}$ は $-C(=W)R^1$  (式中、 $W$ および $R^1$ はそれぞれ前記と同義である) を表し、 $R^{3A}$ は $-(CH_2)_kNHSO_2R^{3B}$  [式中、 $k$ は1~6の整数を表し、 $R^{3B}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、 $-NR^{7B}R^{8B}$  (式中、 $R^{7B}$ および $R^{8B}$ はそれぞれ前記 $R^7$ および $R^8$ と同義である) を表す]、 $-(CH_2)_kNR^{7C}R^{8C}$  (式中、 $k$ は前記と同義であり、 $R^{7C}$ および $R^{8C}$ はそれぞれ前記の $R^7$ および $R^8$ と同義である) または $-(CH_2)_kNHC(=O)R^{7D}$  (式中、 $k$ は前記と同義であり、 $R^{7D}$ は前記 $R^7$ と同義である) を表し、 $R^{4A}$ は前記 $R^4$ と同義である} で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(25)  $Z$ が硫黄原子である(24)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(26)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である(24)または(25)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(27)  $R^1$ が置換もしくは非置換のアリールである(24)または(25)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(28)  $R^1$ が置換もしくは非置換のフェニルである(24)または(25)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(29)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキニルである(24)または(25)項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(30)  $R^1$ が置換低級アルキルである(24)または(25)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(31)  $R^1$ が $-C(=W)R^5$ (式中、 $W$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である)である(24)または(25)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(32)  $W$ が酸素原子である(31)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(33)  $R^5$ が $-NR^7R^8$ (式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である)である(31)または(32)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(34)  $R^{2A}$ が $-C(=O)R^{12}$ (式中、 $R^{12}$ は前記と同義である)である(24)～(33)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(35)  $R^{12}$ が低級アルキルである(34)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(36)  $R^{3A}$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである(24)～(35)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(37)  $R^{3A}$ が $-(CH_2)_kNHSO_2R^{3B}$ (式中、 $k$ および $R^{3B}$ はそれぞれ前記と同義である)、 $-(CH_2)_kNR^{7C}R^{8C}$ (式中、 $k$ 、 $R^{7C}$ および $R^{8C}$ はそれぞれ前記と同義である)または $-(CH_2)_kNHC(=O)R^{7D}$ (式中、 $k$ および $R^{7D}$ はそれぞれ前記と同義である)である(24)～(35)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(38)  $R^{3A}$ が $-(CH_2)_kNHSO_2R^{3B}$ (式中、 $k$ および $R^{3B}$ はそれぞれ

前記と同義である)である(24)～(35)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(39)  $R^{4A}$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である(24)～(38)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(40)  $R^{4A}$ が置換もしくは非置換のアリールである(24)～(38)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(41)  $R^{4A}$ が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである(24)～(38)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(42)  $R^{4A}$ がフェニルである(24)～(38)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(43) (24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(44) (24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤。

(45) (24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患の治療剤。

(46) (24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(47) (1)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療および/または予防方法。

(48) (1)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5の阻害方法。



(49) 抗腫瘍剤の製造のための(1)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(50) M期キネシンEg5阻害剤の製造のための(1)～(22)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(51) (24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5の阻害方法。

(52) (24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする細胞増殖が関わる疾患の治療および／または予防方法。

(53) (24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療および／または予防方法。

(54) M期キネシンEg5阻害剤の製造のための(24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(55) 細胞増殖が関わる疾患の治療剤の製造のための(24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(56) 抗腫瘍剤の製造のための(24)～(42)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

発明を実施するための最良の形態

以下、一般式(I)で表される化合物および一般式(IA)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)および化合物(IA)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)および一般式(IA)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10の

アルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

(i i) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～10のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

(i i i) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～10のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあげられる。

(i v) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

(v) アリール、アリールオキシおよびアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチルなどがあげられる。

(v i) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラニルなどがあげられる。

(v i i) 複素環基としては、例えば脂肪族複素環基、上記で示した芳香族複素環基などがあげられる。脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪

族複素環基、4～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、オキサゾリニル、ジオキサラニル、テトラヒドロピラニルなどがあげられる。

(v i i . i) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基などがあげられる。該少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもいてよく、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、スクシンイミド、フタルイミド、ピロリドニル、グルタルイミド、ピペリドニルなどがあげられる。

(i x) シクロアルキレンとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキレン、具体的にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレンなどがあげられ、フェニレンとしては、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンおよび1, 4-フェニレンがあげられる。

(x) ハロゲンハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を意味する。

(x i) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～置換可能な数の、好ましくは1～3の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、シアノ、

置換もしくは非置換のシクロアルキル[該置換シクロアルキルにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基

(a) としては、同一または異なって例えば置換数 1～3 の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基

などがあげられる)、

低級アルカノイルオキシ、

置換もしくは非置換の低級アルキルチオ (該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (a) と同義である)、

アリール、アリールオキシ、複素環基、アミノ、

置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (a) と同義である)

などがあげられる]、

置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、

置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

—CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup><式中、R<sup>28</sup>およびR<sup>29</sup>は同一または異なって、

水素原子、ヒドロキシ、

置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基 (c) としては、同一または異なって例えば置換数 1～置換可能な数の、好ましくは 1～3 の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基 (b) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキルチオ (該置換低級アルキルチオにおけ

る置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基(b)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル(該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基(b)と同義である)、

置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義である)、

置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基(x i i i)と同義である)、

置換もしくは非置換のアリールオキシ(該置換低級アリールオキシにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義である)、  
-NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> [式中、R<sup>30</sup>およびR<sup>31</sup>は同一または異なって、

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基(b)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル(該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基(b)と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキニル(該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基(b)と同義である)、

置換もしくは非置換のシクロアルキル(該置換シクロアルキニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基(b)と同義である)、

置換もしくは非置換の置換アリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義である)、

置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基(x i i i)と同義である)、ま

たは置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）を表すか、または

$R^{30}$ と $R^{31}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基（該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を形成する]

などがあげられる}、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、または

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を表すか、または

$R^{28}$ と $R^{29}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基（該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を形成する>、

$-CO_2R^{32}$  [式中、 $R^{32}$ は

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基

は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、  
 置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基  
 は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、  
 置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基  
 は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、  
 置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置  
 換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、または  
 置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置  
 換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)

を表す]、

—COR<sup>33</sup> (式中、R<sup>33</sup>は前記のR<sup>32</sup>と同義である)、

—NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> (式中、R<sup>34</sup>およびR<sup>35</sup>は同一または異なって、

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基 (d)  
 としては、同一または異なって例えば置換数 1 ~ 置換可能な数の、好ましくは  
 1 ~ 3 の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、シアノ、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置  
 換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキルチオ (該置換低級アルキルチオにおけ  
 る置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記  
 の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、

置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記  
 の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

置換もしくは非置換のアリールオキシ (該置換アリールオキシにおける置  
 換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、

$-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{36}$  (式中、 $n$ は1～15の整数を表し、 $\text{R}^{36}$ は低級アルキルを表す)、

$-\text{SO}_2\text{R}^{37}$  [式中、 $\text{R}^{37}$ は

置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基

(x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換

複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基

(x i i i) と同義である)、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ

低級アルキルアミノ

を表す]、

$-\text{NR}^{38}\text{R}^{39}$  (式中、 $\text{R}^{38}$ および $\text{R}^{39}$ はそれぞれ前記の $\text{R}^{30}$ および $\text{R}^{31}$ と

同義である)

などがあげられる}、

置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、

置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

$-\text{COR}^{40}$  {式中、 $\text{R}^{40}$ は

水素原子、



置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）、

—NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>（式中、R<sup>41</sup>およびR<sup>42</sup>はそれぞれ前記のR<sup>30</sup>およびR<sup>31</sup>と同義である）、または

—OR<sup>43</sup> [式中、R<sup>43</sup>は

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、または

i）と同義である）、または

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）

を表す]

を表す}、または

—SO<sub>2</sub>R<sup>44</sup>（式中、R<sup>44</sup>は前記のR<sup>40</sup>と同義である）

を表すか、またはR<sup>34</sup>とR<sup>35</sup>が隣接する窒素原子と一緒に becoming 複素環基もしくは置換複素環基（該隣接する窒素原子と一緒に becoming 形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒に becoming 形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を形成する>、

—N<sup>+</sup>R<sup>45</sup>R<sup>46</sup>R<sup>47</sup>X<sup>-</sup>（式中、R<sup>45</sup>およびR<sup>46</sup>は同一または異なって、低級アルキルを表すか、またはR<sup>45</sup>とR<sup>46</sup>が隣接する窒素原子と一緒に becoming 複素環基を形成し、R<sup>47</sup>は低級アルキルを表し、Xは塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す）、

—OR<sup>48</sup> [式中、R<sup>48</sup>は

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（d）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、または

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）

を表す]、

—SR<sup>49</sup> (式中、R<sup>49</sup>前記のR<sup>48</sup>と同義である)、

—SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup> [式中、R<sup>50</sup>は

置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (d) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、

置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、または

—NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup> (式中、R<sup>51</sup>およびR<sup>52</sup>はそれぞれ前記のR<sup>30</sup>およびR<sup>31</sup>と同義である)

を表す]、

—OSO<sub>2</sub>R<sup>53</sup> (式中、R<sup>53</sup>は前記のR<sup>50</sup>と同義である)

などがあげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノおよび低級アルカノイルオキシの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびアリールオキシのアリール部分、複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基ならびにハロゲン、それぞれ前記の低級アルキル (i)、低級アルケニル (i i)、低級アルキニル (i i i)、シクロアルキル

(i v)、アリール (v)、複素環基 (v i i)、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (v i i i) およびハロゲン (x) と同義であり、ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

(x i i) 置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールアミノおよび置換フェニレンにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、

置換もしくは非置換の低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基 (e) としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基 (f) としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、

低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基

などがあげられる)、

アミノ、

置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、

置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、

アリール、

複素環基

などがあげられる]、

置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、

前記の置換低級アルキルにおける置換基（e）と同義である）、  
置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、  
前記の置換低級アルキルにおける置換基（e）と同義である）、  
置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、  
前記の置換低級アルキルにおける置換基（e）と同義である）、  
置換もしくは非置換の低級アルキルチオ（該置換低級アルキルチオにおける置換基  
は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（e）と同義である）、  
アミノ、  
置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおける置  
換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（e）と同義である）、  
置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノにおけ  
る置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（e）と同義である）  
置換もしくは非置換のアリール〔該置換アリールにおける置換基（g）としては、  
同一または異なって例えば置換数1～3の、  
ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、  
置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、  
前記の置換低級アルコキシにおける置換基（f）と同義である）、  
置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基  
は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基（f）と同義である）、  
アミノ、  
置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおけ  
る置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基（f）と同義である）、  
置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノに  
おける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基（f）と同義であ  
る）  
などがあげられる〕、  
置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、前記の置換ア

リールにおける置換基 (g) と同義である)、  
置換もしくは非置換のアリールオキシ (該置換アリールオキシにおける置換基は、  
前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、  
置換もしくは非置換のアリールアミノ (該置換アリールアミノにおける置換基は、  
前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、  
置換もしくは非置換のアリールチオ (該置換アリールチオにおける置換基は、前記  
の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、  
置換もしくは非置換のアリールスルホニル (該置換アリールスルホニルにおける置  
換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、  
置換もしくは非置換の複素環オキシ (該置換複素環オキシにおける置換基は、前記  
の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、  
置換もしくは非置換の複素環アミノ (該置換複素環アミノにおける置換基は、前記  
の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、  
置換もしくは非置換の複素環チオ (該置換複素環チオにおける置換基は、前記の置  
換アリールにおける置換基 (g) と同義である)  
などがあげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキル  
アミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は前記の低級アルキル  
(i) と同義であり、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキルおよびハ  
ロゲンそれぞれ前記の低級アルケニル (i i)、低級アルキニル (i i i)、シク  
ロアルキル (i v) およびハロゲン (x) と同義であり、ジ低級アルキルアミノの  
2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。さらにここで示したアリ  
ール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノおよびアリールスルホニル  
のアリール部分は前記のアリール (v) と同義であり、複素環基、複素環アミノ、  
複素環オキシおよび複素環チオの複素環基部分は前記の複素環基 (v i i) と同義  
である。

(x i i i) 置換芳香族複素環基および置換複素環基のうちの置換芳香族複素環

基における置換基は、前記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義であり、置換複素環基のうちの置換脂肪族複素環基および隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基としては、前記の置換アリールにおける置換基(x i i)の例示であげた基に加え、オキソなどがあげられる。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

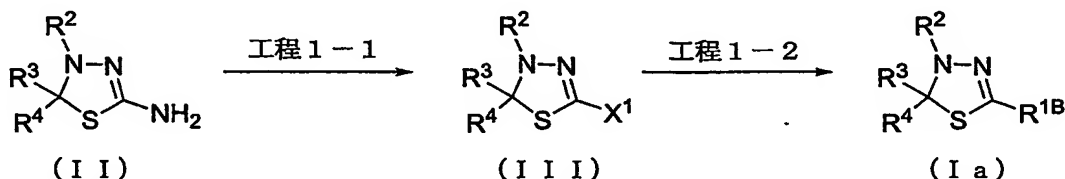
次に化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greenes)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1981年)]などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

化合物(I)は、以下の工程に従い製造することができる。

## 製造法 1

化合物 (I) のうち、Z が硫黄原子であり、 $R^1$  が  $R^1$  の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物 (I a) は、国際公開第 03/051854 号記載の方法でまたはそれに準じて得られる化合物 (I I) から、以下の工程に従い製造することができる。



[式中、 $X^1$  は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表し、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{1B}$  は  $R^1$  の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す]

## 工程 1-1

化合物 (I I I) はジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc. Chem. Commun.)、8 巻、p. 873 (1998 年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

すなわち、化合物 (I I I) は、化合物 (I I) を無溶媒でまたは適当な溶媒中、1~30 当量の例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸 *tert*-ブチルなどの亜硝酸化合物と、必要に応じて 0.1~50 当量の適当な酸の存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$  の間の温度で、5 分間~48 時間反応させることにより対応するジアゾニウム塩を調製し、次いで適当な溶媒中 1~30 当量の例えばハロゲン化銅、ヨウ素などと、必要に応じてヨウ化カリウムを 1~30 当量添加して、 $-50^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$  の間の温度で、5 分間~48 時間反応させることにより製造することができる。



各反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン (NMP)、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などがあげられる。ハロゲン化銅としては、例えば塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅などがあげられる。これらハロゲン化銅は、例えば硫酸銅水溶液に塩化ナトリウム、臭化ナトリウムなどを加えた後、亜硝酸ナトリウムで還元することにより調製することができ、単離することなくそのまま本工程に使用することもできる。

さらに、ジアゾニウム塩を単離することなく、ワンポットでハロゲン化銅と反応させ、化合物 (I I I) を製造することもできる。すなわち、化合物 (I I)、1 ~ 30 当量の上記で例示した亜硝酸化合物および 1 ~ 30 当量の上記で例示したハロゲン化銅、ヨウ素、ヨウ化カリウムなどの混合物を、上記で例示した適当な溶媒中、-50℃~200℃の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより化合物 (I I I) を製造することもできる。

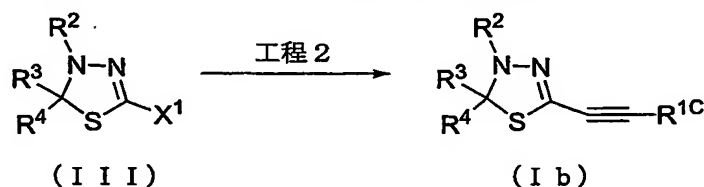
#### 工程 1-2

化合物 (I a) は、上記の工程 1-1 で得られる化合物 (I I I) と 1 ~ 30 当量の  $(R^{1B})_p M_q (R^A)_r$  (式中、 $R^{1B}$  は前記と同義であり、M はスズ、亜鉛、ホウ素、ケイ素、アルミニウム、ジルコニウム、銅または水銀の各原子を表し、 $R^A$  はヒドロキシ、前記と同義のハロゲン、前記と同義の低級アルキル、前記と同義の低級アルコキシ、前記と同義のアリールまたは前記と同義のアリールオキシを表し、p および q は同一または異なって 1 または 2 を表し、r は 0 ~ 3 の整数を表す) とを、適当な溶媒中、0.001 ~ 1 当量の遷移金属触媒の存在下、-50℃~200℃の間の温度で、5分間~80時間反応させることにより製造することができる。このとき、0.01 ~ 30 当量の適当な添加物を加え、反応を促進させることもできる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。遷移金属触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムなどのパラジウム触媒、塩化ニッケル、ニッケルアセチルアセトナート、ビス(1, 5-シクロオクタジエン)ニッケル、臭化ニッケルなどのニッケル触媒などがあげられる。適当な添加物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、酸化銀、ヨウ化銅、塩化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフロリドなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

## 製造法 2

化合物(I a)のうち、 $R^1$ が $-C\equiv C-R^{1c}$  [式中、 $R^{1c}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル(該低級アルキルは前記と同義であり、該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルキルにおける置換基(x i)と同義である)を表す]である化合物(I b)は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、 $X^1$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義である)

## 工程 2

化合物(I b)は、製造法 1 の工程 1-1 で得られる化合物(I I I)と 1~

50当量の $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{R}^{1c}$ （式中、 $\text{R}^{1c}$ は前記と同義である）とを、0.01～1当量のパラジウム触媒存在下、無溶媒でまたは適当な溶媒中、 $-50^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分から80時間反応させることにより製造することができる。このとき、0.01～20当量の適当な添加剤を加え、反応を促進させることもできる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（アセトニトリル）パラジウムなどがあげられる。適当な添加剤としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ（*o*-トリル）ホスフィン、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル、1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン、1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、ヨウ化銅、酸化銀、塩化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

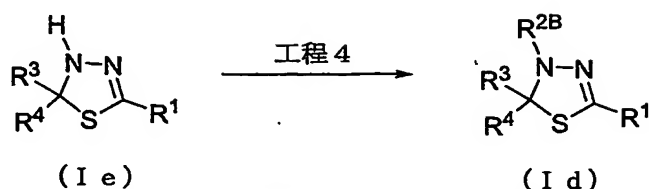
### 製造法3

化合物（I）のうち、Zが硫黄原子であり、 $\text{R}^2$ が水素原子であり、 $\text{R}^1$ が $\text{R}^1$ の定義のうちの置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物（Ic）は、特開2000-159756号などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することもできる。

### 製造法4

化合物（I）のうち、Zが硫黄原子であり、 $\text{R}^2$ が $\text{R}^2$ の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ （式中、 $\text{R}^{12}$ は前記と同義である）である化合物（Id）は、化合物（I）のうち $\text{R}^2$ が水素原子である製造法

1～3または後記の製造法5～14で得られる化合物(I e)より、以下の工程に従い製造することができる。



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ はそれぞれ前記と同義であり、 $\text{R}^{2\text{B}}$ は $\text{R}^2$ の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ (式中、 $\text{R}^{12}$ は前記と同義である)を表す]

#### 工程 4

化合物(I d)は、化合物(I e)と1～30当量の $\text{R}^{2\text{B}}\text{X}^2$ (式中、 $\text{R}^{2\text{B}}$ は前記と同義であり、 $\text{X}^2$ は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す)または

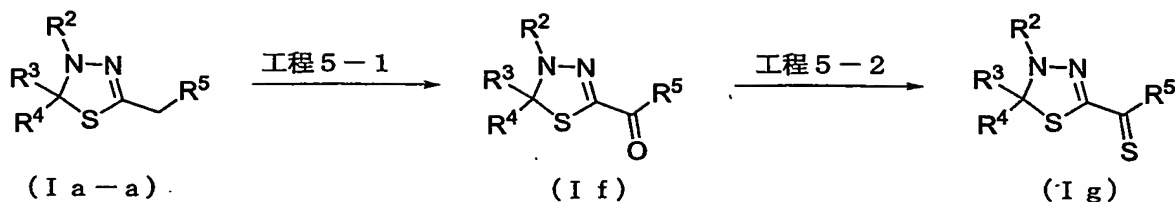
$(\text{R}^{12}\text{CO})_2\text{O}$ (式中、 $\text{R}^{12}$ は前記と同義である)とを、無溶媒でまたは適当な溶媒中、0.01～50当量の適当な塩基の存在下または非存在下、 $-50^\circ\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケー7-エン(DBU)、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

#### 製造法 5

化合物(I)のうち、Zが硫黄原子であり、 $\text{R}^1$ が $-\text{C}(=\text{W})\text{R}^5$ (式中、Wおよび $\text{R}^5$ はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I f)および(I g)は、製造法1で得られる化合物(I a-a)より以下の工程に従い製造することができ

る。



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 5-1

化合物 (I f) は、化合物 (I a-a) を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、1～100当量の適当な酸化剤で、-30℃～150℃の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、ジクロロメタン、アセトン、トルエン、酢酸エチル、DMF、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な酸化剤としては、例えばクロム酸、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、二酸化セレン、ピリジニウムクロクロメート (PCC)、過酸化水素などがあげられる。

#### 工程 5-2

化合物 (I g) は、上記の工程 5-1 で得られる化合物 (I f) を、適当な溶媒中、1～100当量の適当な硫黄化合物で、-30℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。

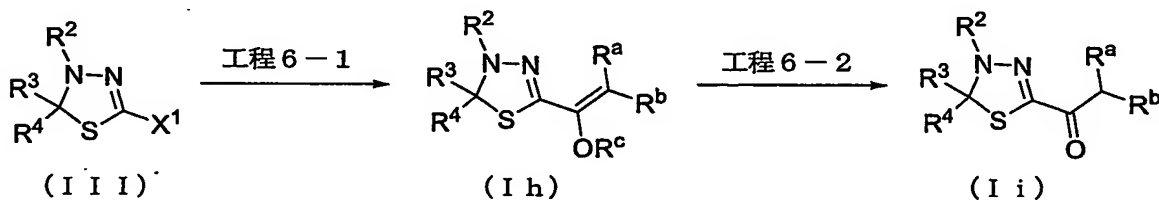
適当な溶媒としては、例えばメタノール、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、DMF、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な硫黄化合物としては、例えば硫化ナトリウム、水硫化ナトリウム、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド (Lawesson's 試薬)、硫黄などがあげられる。

化合物 (I g) はまた、化合物 (I f) より、例えば新実験化学講座、14巻、p. 1699 (1978年)、丸善株式会社、もしくはWO 03/051854号

に記載の方法で、またはそれらに準じて製造することもできる。

## 製造法 6

化合物 (I) のうち、Z が硫黄原子であり、 $R^1$  が  $-C(OR^c)=CR^aR^b$  [式中、 $R^a$  および  $R^b$  は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該低級アルキルは前記と同義であり、該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (x i) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該低級アルケニルは前記と同義であり、該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換低級アルケニルにおける置換基 (x i) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該低級アルキニルは前記と同義であり、該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換低級アルキニルにおける置換基 (x i) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該シクロアルキルは前記と同義であり、該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基 (x i) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該アリールは前記と同義であり、該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (該芳香族複素環基は前記と同義であり、該置換芳香族複素環基における置換基は前記置換芳香族複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を表し、 $R^c$  は前記と同義の低級アルキルを表す] である化合物 (I h)、および Z が硫黄原子であり、 $R^1$  が  $-COCHR^aR^b$  (式中、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (I i) は、製造法 1 の工程 1-1 で得られる化合物 (I I I) より、以下の工程によっても製造することができる。



(式中、 $X^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  はそれぞれ前記と同義である)

工程 6-1

化合物 (I h) は、化合物 (I I I) より、製造法 1 の工程 1-2 と同様にして製造することができる。

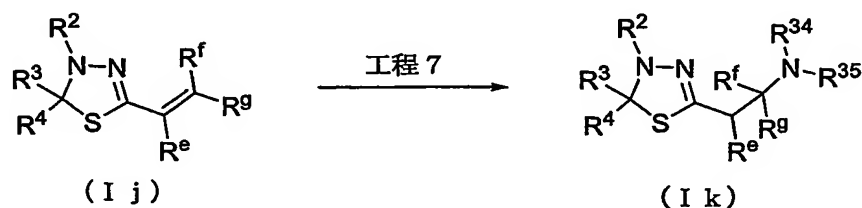
#### 工程 6-2

化合物 (I i) は、上記の工程 6-1 で得られる化合物 (I h) を無溶媒でまたは適当な溶媒中、0.1~500 当量の酸で、-30℃~150℃の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などがあげられる。

#### 製造法 7

化合物 (I) のうち、Z が硫黄原子であり、 $R^1$  が  $-CR^eHCR^fR^gNR^{34}R^{35}$  [式中、 $R^e$ 、 $R^f$  および  $R^g$  は、同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル (該低級アルキルは前記と同義であり、該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルキルにおける置換基 (xi) と同義である) を表し、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  はそれぞれ前記と同義である] である化合物 (I k) は、以下の工程によっても製造することができる。



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 7

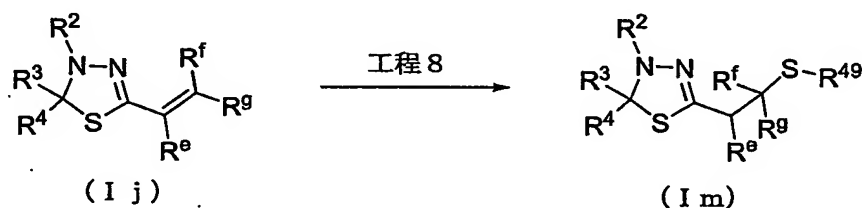
化合物 (I k) は、製造法 1 で得られる化合物 (I j) を無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要に応じ 0.1~100 当量の適当な塩基の存在下、1~300 当量の

$\text{HN}R^{34}R^{35}$  (式中、 $R^{34}$ および $R^{35}$ はそれぞれ前記と同義である) と  
 $-30^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～100時間反応させることにより製造  
 することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、DMSO、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

#### 製造法 8

化合物 (I) のうち、Zが硫黄原子であり、 $R^1$ が $-\text{CR}^e\text{HCR}^f\text{R}^g\text{SR}^{49}$  (式中、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ および $R^{49}$ はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (I m) は、以下の工程によっても製造することができる。



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ および $R^{49}$ はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 8

化合物 (I m) は、製造法 1 で得られる化合物 (I j) を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要に応じ 0.1～100 当量の適当な塩基の存在下、1～200 当量の  $\text{HSR}^{49}$  (式中、 $R^{49}$ は前記と同義である) と  $-30^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～100時間反応させることにより製造することができる。

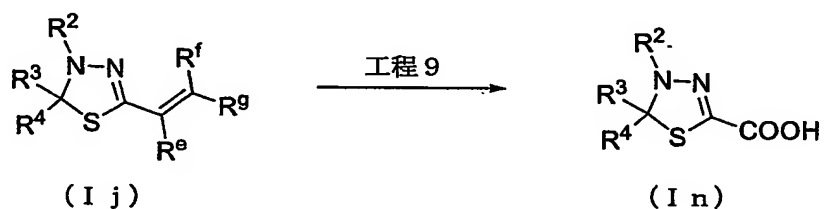
適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジ



オキサン、DMF、NMP、DMSO、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

#### 製造法 9

化合物 (I) のうち、 $R^1$  がカルボキシル基である化合物 (I n) は以下の工程によって製造することができる。



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ および $R^g$ はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 9

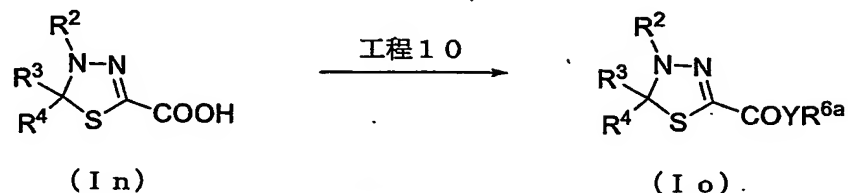
化合物 (I n) は、製造法 1 で得られる化合物 (I j) を、適当な溶媒中、必要に応じ 0.1 ~ 10 当量の相間移動触媒および／または 0.1 ~ 50 当量の塩基の存在下、0.1 ~ 50 当量の過マンガン酸カリウムなどで、 $-30^{\circ}\text{C}$  ~  $150^{\circ}\text{C}$  の間の温度で、5 分間 ~ 72 時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、酢酸エチル、トルエン、DMF、アセトン、メチルエチルケトン (MEK)、ピリジン、酢酸、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。相間移動触媒としては、例えば 18-クラウン-6、16-クラウン-5 などのクラウンエーテル、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムプロミドなどのアンモニウム塩などがあげられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどがあげられる。

#### 製造法 10

化合物 (I) のうち、 $R^1$  が  $-\text{COYR}^{6a}$  (式中、Y は前記と同義であり、 $R^6$

<sup>a</sup>はR<sup>6</sup>の定義のうち、水素原子を除く基を表す)である化合物(I o)は以下の工程に従い製造することができる。



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6a</sup>およびYはそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 10

化合物(I o)は、製造法9または後記の製造法13などで得られる化合物(I n)を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、1～50当量の適当な塩素化剤の存在下、1～200当量のR<sup>6a</sup>YH(式中、R<sup>6a</sup>およびYはそれぞれ前記と同義である)と、-30℃～150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化シアヌルなどがあげられる。

また、別法として、化合物(I o)は、化合物(I n)を無溶媒でまたは適当な溶媒中、1～200当量の適当な塩素化剤で、-30℃～150℃の間の温度で、5分間～72時間処理した後、次いで無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要に応じ適当な塩基の存在下、1～300当量のR<sup>6a</sup>YH(式中、R<sup>6a</sup>およびYはそれぞれ前記と同義である)と-30℃～150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることによっても製造することができる。

各反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化シアヌ

ルなどがあげられる。適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられる。

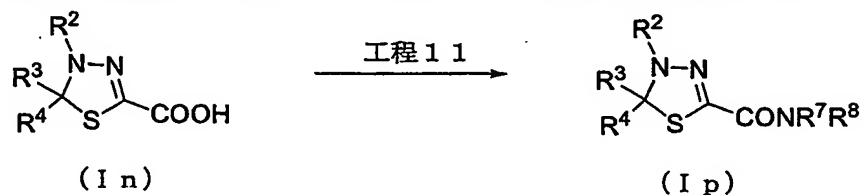
さらに別法として、化合物(I o)は、化合物(I n)を無溶媒でまたは適当な溶媒中、1～30当量の適当な縮合剤の存在下、必要に応じ0.1～30当量の添加剤の存在下、1～300当量の $R^{6a}YH$ （式中、 $R^{6a}$ およびYはそれぞれ前記と同義である）と $-30^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ の間の温度で、5分間～72時間反応させることによって製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な縮合剤としては、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

(DCC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)などがあげられる。添加剤としては、例えばN-ヒドロキシコハク酸イミド、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(HOBT·H<sub>2</sub>O)などがあげられる。

#### 製造法11

化合物(I)のうち、 $R^1$ が $-CONR^7R^8$ （式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である）である化合物(I p)は以下の工程に従い製造することができる。



（式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である）

#### 工程11

化合物(I p)は、製造法9または後記の製造法13などで得られる化合物

(I n) を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、1～200当量の適当な塩素化剤で－30℃～150℃の間の温度で、5分間～72時間処理した後、次いで無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要に応じ適当な塩基の存在下、1～300当量の  $\text{HNR}^7\text{R}^8$  (式中、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ はそれぞれ前記と同義である) と－30℃～150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることによって製造することができる。

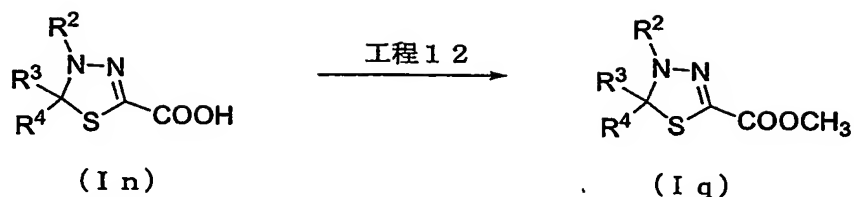
各反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、ピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化シアヌルなどがあげられる。適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられる。

また別法として、化合物(I p)は、化合物(I n)を無溶媒でまたは適当な溶媒中、1～20当量の適当な縮合剤の存在下、必要に応じ0.1～30当量の添加剤の存在下、1～200当量の $\text{HNR}^7\text{R}^8$  (式中、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ はそれぞれ前記と同義である) と－30℃～150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることによっても製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な縮合剤としては、例えばEDC、EDC·HCl、DCC、CDIなどがあげられる。添加剤としては、例えばN-ヒドロキシコハク酸イミド、4-ジメチルアミノピリジン、HOBt、HOBt·H<sub>2</sub>Oなどがあげられる。

## 製造法12

化合物(I)のうち、 $\text{R}^1$ が $\text{COOCH}_3$ である化合物(I q)は、以下の工程によっても製造することもできる。



(式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程 1 2

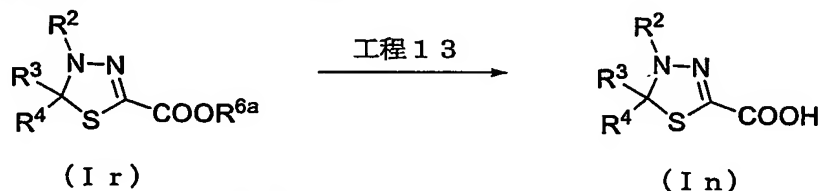
化合物 (I q) は、製造法 9 または後記の製造法 1 3 など得られる化合物 (I n) を、適当な溶媒中、1 当量～100 当量のジアゾメタン、(トリメチルシリル) ジアゾメタンなどと、 $-30^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ の間の温度で、5 分間～72 時間反応させることによっても製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、トルエン、酢酸エチル、ヘキサン、DMF などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

また別法として、化合物 (I q) は、化合物 (I n) を、DMF、THF、ジクロロメタンなどの溶媒中、1～30 当量の炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムの存在下、1～30 当量のヨウ化メチルと $-30^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ の間の温度で、5 分間～72 時間反応させることによっても製造することができる。

#### 製造法 1 3

化合物 (I) のうち、 $\text{R}^1$ が $-\text{COOH}$ である化合物 (I n) はまた、以下の工程によっても製造することもできる。



(式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^{6a}$ はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I n) は、製造法 5、10 または 12 で得られる化合物 (I r) を、水または水を含む適当な溶媒中、1～100 当量の適当な塩基で、 $-30^\circ\text{C}$ ～ $150^\circ\text{C}$ の間の温度で、5 分間～72 時間処理することにより製造することができる。

る。

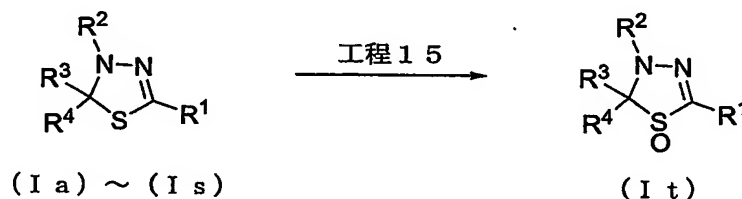
水を含む適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMPなどと水との混合溶媒があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニア水、DBUなどがあげられる。

#### 製造法14

化合物(I)のうち、Zが硫黄原子である化合物(I<sub>s</sub>)は、ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)、35巻、p. 87 (1999年)などに記載の方法またはそれらに準じて製造することもできる

#### 製造法15

化合物(I)のうち、Zが-S(=O)-である化合物(I<sub>t</sub>)は、製造法1~14で得られる化合物(I<sub>a</sub>)~(I<sub>s</sub>)より、以下の工程に従い製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程15

化合物(I<sub>t</sub>)は、化合物(I<sub>a</sub>)~(I<sub>s</sub>)より、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc., Chem. Commun.)、16巻、p. 901 (1982年)に記載の方法またはそれに準じて製造することができる。

すなわち、化合物(I<sub>t</sub>)は、製造法1~14で得られる化合物(I<sub>a</sub>)~(I<sub>s</sub>)を、適当な溶媒中、1~100当量の適当な酸化剤で、-30℃~150℃

の間の温度で、5分間～100時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、ピリジン、酢酸、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な酸化剤としては、例えばm-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過マンガン酸カリウムなどがあげられる。

化合物(I)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989年) などに記載の方法〕でまたはそれらに準じて行うこともできる。

また、上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明の抗腫瘍剤などには、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

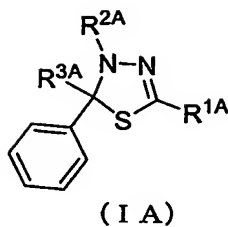
また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の抗腫瘍剤などに使用することができる。

本発明に使用される、または本発明によって得られる化合物(I)および(IA)

の具体例を第 1 表および第 2 表に示す。ただし、本発明に使用される、または本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

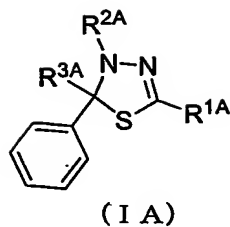


第1表



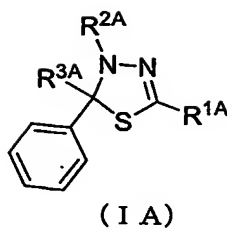
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
1	1		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
2	2		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
3	3		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
4	4		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
5	5		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
6	6		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7	7		-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	8		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
9	9		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
10	10		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
11	11		-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

## 第1表続き



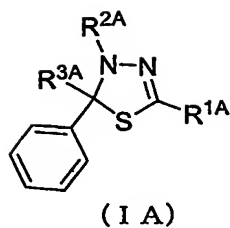
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
12	12		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
13	13		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
14	14		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
15	15		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
16	16		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
17	17		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
18	18		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
19	19		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
20	20		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
21	21		-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

## 第1表続き



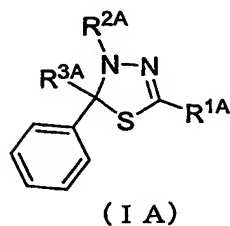
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
22	35	-CH=CH <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
23	36	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
24	37		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
25	38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
26	39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
27	40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
28	41	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
29	42	-CO <sub>2</sub> H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
30	43	-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
31	44	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
32	45		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

## 第1表続き



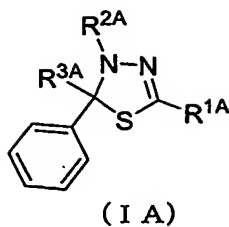
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
33	46		-COCH <sub>3</sub>	
34	47		-COCH <sub>3</sub>	
35	48		-COCH <sub>3</sub>	
36	49		-COCH <sub>3</sub>	
37	50		-COCH <sub>3</sub>	
38	51		-COCH <sub>3</sub>	
39	52		-COCH <sub>3</sub>	
40	53		-COCH <sub>3</sub>	
41	54		-COCH <sub>3</sub>	
42	55		-COCH <sub>3</sub>	
43	56		-COCH <sub>3</sub>	

## 第1表続き



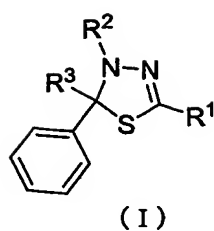
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
44	57		-COCH <sub>3</sub>	
45	58		-COCH <sub>3</sub>	
46	59		-COCH <sub>3</sub>	
47	60		-COCH <sub>3</sub>	
48	61		-COCH <sub>3</sub>	
49	62		-COCH <sub>3</sub>	

## 第 1 表続き



実施例 番号	化合物 番号	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
50	63	-CH=CH <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
51	64	-CO <sub>2</sub> H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
52	65	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
53	66	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ·HCl
54	67	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
55	68	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
56	69	-CON[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
57	70	-CON[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
58	71	-CON[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> ·HCl
59	72	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
60	73	-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
61	74	-CH=CH <sub>2</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
62	75	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> ·HCl

## 第2表



参考例 番号	化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
6	22		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
7	23		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	24		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	25		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
10	26		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
11	27		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
12	28		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
13	29		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
14	30		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
15	31		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
16	32		-COCH <sub>3</sub>	
17	33		-COCH <sub>3</sub>	
18	34		-COCH <sub>3</sub>	

次に、代表的な化合物（I）の薬理活性について試験例で説明する。

試験例1：ヒト大腸癌細胞HCT 116に対する増殖阻害活性

HCT 116細胞（ATCC番号：CCL-247）を $1 \times 10^3$ 個／ウェルの割合で96ウェルマイクロタイタープレート（ヌンク社製、167008）に分注した。該プレートを5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃、24時間培養した後、これに段階的に希釈した試験化合物を加えて合計100 $\mu$ L／ウェルとし、さらに5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃、72時間培養した。この培養培地中に、XTT {3' - [1 - (フェニルアミノカルボニル) - 3, 4-テトラゾリウム] - ビス (4-メトキシ-6-ニトロ) ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物 (Sodium 3' - [1 - (phenylaminocarbonyl) - 3, 4-tetrazolium] - bis (4-methoxy-6-nitro) benzenesulfonic acid hydrate)} 標識混合液（ロシュ・ダイアグノスティックス社製、1465015）を50 $\mu$ L／ウェルずつ分注した後、5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃、1時間培養し、マイクロプレート分光光度計（バイオラッド社製、Model 1550）を用い、490nmと655nmでの吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性は50%増殖阻害濃度GI<sub>50</sub>で示した。

GI<sub>50</sub>の算出方法：各ウェルの490nmでの吸光度から655nmでの吸光度を減じた値（差吸光度）を算出した。試験化合物未処理の細胞で得られた差吸光度を100%とし、既知濃度の化合物で処理した細胞で得られた差吸光度と比較することにより、細胞の増殖を50%阻害する化合物の濃度を算出し、それをGI<sub>50</sub>とした。

結果を第3表に示す。



第3表

化合物番号	GI <sub>50</sub> (μmol/L)
1	0.53
5	0.17
10	0.18
20	0.20
22	0.083
24	0.22
44	0.41
45	0.47
49	< 0.1
55	< 0.1
61	< 0.1
62	0.16
68	0.19

## 試験例2：Eg5酵素に対する阻害試験（1）

組換え型全長ヒトEg5蛋白質の調製は文献[セル(Cell)、83巻、p. 1159 (1995年)]を参考にして実施する。HisタグをN末端に融合した全長ヒトEg5を発現するバキュロウイルスを*Spodoptera frugiperda* (スポドプテラ フルギペルダ) (Sf) 9昆虫細胞に感染させ、培養後、培養液を遠心して細胞沈殿物を回収する。細胞沈殿物をバッファーに懸濁し、遠心により上清を回収する。上清をニッケルアガロースカラムに通塔し、HisタグをN末端に融合したEg5をアフィニティー精製して部分精製標品を取得する。

Eg5のATPase活性の測定は文献[エンボ・ジャーナル(The EMBO Journal)、13巻、p. 751 (1994年)、プロシーディングズ・

オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89巻、p. 4884 (1992年)] を参考にして実施する。25 mmol/L ピペラジンN, N'-ビス (エタンスルホン酸) (PIPES)/KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレングリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L  $MgCl_2$ 、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、100  $\mu g/mL$  ウシ血清アルブミン (BSA)、5  $\mu mol/L$  パクリタキセル (Paclitaxel)、25  $\mu g/L$  チューブリン (Tubulin) (サイトスケルトン社、カタログ番号TL238)、および200  $\mu mol/L$  MESG substrate (2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリンリボサイド) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号E-6646)、1 U/mL プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (Purine nucleoside phosphorylase) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号E-6646) にEg5部分精製標品を加えた反応溶液を調製する。段階的に希釈した試験化合物を含む反応溶液を96-ウェルプレートに分注する。酵素反応は30℃で30分間実施する。ATPase活性の指標となる360 nmでの吸光度をプレートリーダー (モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC<sup>384</sup>) で測定する。Eg5存在下試験化合物非存在下での吸光度を100%、Eg5非存在下試験化合物非存在下での吸光度を0%として相対活性を計算し、 $IC_{50}$ 値を算出する。

上記の試験により、化合物 (I) のEg5酵素に対する阻害作用が確認できる。

### 試験例3 : Eg5 酵素に対する阻害試験 (2)

組換え型ヒト Eg5 モータードメイン蛋白質の調製は文献 [バイオケミストリー (Biochemistry)、35 巻、2365 ページ (1996 年)] を参考にして実施した。ヒト Eg5 モータードメインを発現するプラスミドを構築し、大腸菌 BL21 (DE3) へ形質転換した。形質転換体を 25℃で培養し、 $OD_{600}$  が 0.74 になった時点で、終濃度 0.5 mmol/L になるようにイソプロピルー  $\beta$ -D-チオガラクトシドを添加した。さらに、4 時間

培養後、培養液を遠心して菌体を回収した。菌体をバッファーに懸濁し、超音波破碎後、遠心により上清を回収した。上清を陽イオン交換カラムクロマトグラフィーにより精製し、部分精製標品を取得した。さらに、部分精製標品をゲルろ過カラムクロマトグラフィーにより精製し、最終精製標品を取得した。

Eg5 の ATPase 活性の測定は文献 [エンボ・ジャーナル (EMBO Journal)、13 巻、751 ページ (1994 年)、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89 巻、4884 ページ (1992 年)] を参考にして実施した。次の 2 種類の溶液を用意した。25 mmol/L ピペラジン N, N' -ビス (エタンスルホン酸) (PIPES) /KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレングリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L  $MgCl_2$ 、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、5  $\mu$ mol/L パクリタキセル (Paclitaxel)、167  $\mu$ g/mL ウシ血清アルブミン (BSA)、41.7  $\mu$ g/mL チューブリン (Tubulin) (サイトスケルトン社、カタログ番号 TL238)、333  $\mu$ mol/L MESG substrate (2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリンリボサイド) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号 E-6646)、1.67 U/mL プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (Purine nucleoside phosphorylase) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号 E-6646) および 1.33  $\mu$ g/mL ヒト Eg5 モータードメイン精製標品から構成される溶液 A を調製した。25 mmol/L ピペラジン N, N' -ビス (エタンスルホン酸) (PIPES) /KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレングリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L  $MgCl_2$ 、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、5  $\mu$ mol/L パクリタキセル (Paclitaxel) および 2.5 mmol/L ATP から構成される溶液 B を調製した。溶液 A を 96-ウェルプレートに各ウェル 45  $\mu$ L ずつ分注した。溶液 B を用いて、試験化合物を段階的に希釈した。希釈された試験化合物溶液各 30  $\mu$ L を、先の 96-ウェルプレート内に分注された溶液 A と混合し、酵素反応を開始した。酵素反応は 30°C で 30 分間実施した。ATPase 活性の指標となる 360 nm での吸光度をプレートリーダー (モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC<sup>384</sup>) で測定した。Eg5 存在下、

試験化合物非存在下での吸光度を 100%、Eg5 非存在下、試験化合物非存在下の吸光度を 0%として相対活性を計算し、 $IC_{50}$  値を算出した。

化合物 1、5、10、20、22、24、44、49、55、61、62 および 68 は濃度依存的に Eg5 の ATPase 活性を阻害し、それらの  $IC_{50}$  値は  $10 \mu\text{mol/L}$  以下であった。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される 1 種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、

通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01～1000mg、好ましくは0.05～500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人一人当たり0.001～1000mg、好ましくは0.01～300mgを一日一回ないし数回投与するか、または1日1～24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

## 実施例

以下に、実施例および製剤例により、本発明を詳細に説明する。

実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$  NMR) は、270 MHz または 300 MHz で測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、br とは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

### 実施例 1 (化合物 1)

参考例 1 で得られる化合物 A (1.50 g, 5.01 mmol) をトルエン (30 mL) に溶解し、2- (トリブチルスタニル) フラン (2.37 mL, 7.52 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (289 mg, 0.251 mmol) を加え、100°C で 5 時間攪拌した。反応液に 10% フッ化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1  $\rightarrow$  6/1、次いでクロロホルム/メタノール = 500/1) で精製することにより、化合物 1 (1.14 g, 収率 79%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.50 (dd,  $J$  = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.51 (dd,  $J$  = 1.8, 3.8 Hz, 1H).

## 実施例 2 (化合物 2)

実施例 1 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (80 mg, 0.27 mmol)、および 2- (トリブチルスタニル) ピラジン (148 mg, 0.401 mmol) から化合物 2 (61 mg, 収率 76%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 299  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 8.55 (m, 2H), 9.29 (s, 1H).

## 実施例 3 (化合物 3)

実施例 1 に記載の方法に準じて、化合物 A (70 mg, 0.23 mmol)、および 2- (トリブチルスタニル) チオフェン (0.11 mL, 0.35 mmol) から化合物 3 (56 mg, 収率 79%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 303  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.03 (dd,  $J = 3.8, 5.1$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 1.2, 3.8$  Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.42 (dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz, 1H), 7.50 (m, 2H).

## 実施例 4 (化合物 4)

参考例 4 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (2.00 g, 6.68 mmol)、および 3-チエニルボラン酸 (1.71 g, 13.4 mmol) から化合物 4 (1.84 g, 収率 91%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 303  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.27-7.38 (m, 4H), 7.45-7.50 (m, 4H).

## 実施例 5 (化合物 5)

参考例 4 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピロール-2-ボラン酸 (28.2 mg, 0.134 mmol) から化合物 5 (11 mg, 収率 41%) を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 386  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.61 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.20 (dd,  $J = 3.3, 3.5$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 1.6, 3.4$  Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.52 (m, 2H).

## 実施例 6 (化合物 6)

参考例 4 に記載の方法に準じて、参考例 2 で得られる化合物 B (80 mg, 0.20 mmol)、および 3-フルオロフェニルボラン酸 (57 mg, 0.41 mmol) から化合物 6 (56 mg, 収率 67%) を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 406  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.48 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 4.11 (dd,  $J = 6.4, 14.0$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 7.3, 14.2$  Hz, 1H), 5.41 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.29–7.52 (m, 8H).

#### 実施例 7 (化合物 7)

参考例 4 に記載の方法に準じて、参考例 3 で得られる化合物 C (40 mg, 0.092 mmol)、および 2-フルオロフェニルボラン酸 (26 mg, 0.18 mmol) から化合物 7 (4.9 mg, 収率 12%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 450  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (s, 9H), 3.00 (s, 3H), 4.12 (dd,  $J = 5.4, 13.7$  Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J = 8.2, 13.5$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 5.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.12–7.48 (m, 8H), 7.75 (ddd,  $J = 1.7, 7.6, 7.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 8 (化合物 8)

##### 工程 1

2-フルオロ安息香酸 (5.00 g, 35.7 mmol) を DMF (75 mL) に溶解し、EDC · HCl (8.21 g, 42.8 mmol)、カルバジン酸 *tert*-ブチル (5.66 g, 42.8 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (436 mg, 3.57 mmol) を加え、0°C～室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、*tert*-ブチル  $N'$ -(2-フルオロベンゾイル)カルバゼート (6.23 g, 収率 69%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 253  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (s, 9H), 6.75 (br s, 1H), 7.15 (ddd,  $J = 1.0, 8.4, 12.0$  Hz, 1H), 7.28 (ddd,  $J = 1.0, 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.11 (ddd,  $J = 1.8, 7.7, 7.7$  Hz, 1H), 8.37 (br d,  $J = 10.9$  Hz, 1H).

## 工程 2

上記工程 1 で得られる *tert*-ブチル N'-(2-フルオロベンゾイル)カルバゼート (8.29 g, 32.6 mmol) を THF (166 mL) に溶解し、ローソン (Lawesson's) 試薬 (13.5 g, 33.3 mmol) を加え、45°C で 3.2 時間攪拌した。次いで減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1→3/1) で精製することにより、*tert*-ブチル N'-(2-フルオロチオベンゾイル)カルバゼート (8.13 g, 収率 92%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 7.12 (ddd, J = 1.0, 8.3, 12.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.29 (ddd, J = 1.8, 8.1, 8.1 Hz, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H).

## 工程 3

上記工程 2 で得られた *tert*-ブチル N'-(2-フルオロチオベンゾイル)カルバゼート (8.13 g, 30.1 mmol) をジクロロメタン (180 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。次いで減圧下溶媒を留去し、(2-フルオロチオベンゾイル)ヒドラジン・トリフルオロ酢酸塩 (7.86 g, 収率 92%) を得た。

## 工程 4

2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン (1.00 g, 4.69 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、上記工程 3 で得られた (2-フルオロチオベンゾイル)ヒドラジン・トリフルオロ酢酸塩 (1.47 g, 5.16 mmol) を加え、還流下で 8 時間攪拌した。次いで減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 30/1 → 15/1) で精製することにより、N-[5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]メタンスルホンアミド (1.17 g, 収率 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.91 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 5.6, 13.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 7.7, 14.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.76 (ddd, J = 1.6, 7.6, 7.6 Hz,



1H).

#### 工程 5

上記工程 4 で得られた N-[5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]メタンスルホンアミド(1.17 g, 3.19 mmol)を THF (35 mL)に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン(585 mg, 4.79 mmol)および塩化アセチル(0.340 mL, 4.79 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 50/1)、次いで分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/アセトニトリル = 9/1)で精製することにより、化合物 8 (762 mg, 収率 59%)を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 408  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.10 (dd,  $J = 5.6, 14.2$  Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J = 8.1, 14.0$  Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 7.10-7.36 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 6H), 7.83 (ddd,  $J = 1.6, 7.6, 7.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 9 (化合物 9)

##### 工程 1

二硫化炭素 (2.7 mL, 45 mmol)を THF (30 mL)に溶解し、3-トリルマグネシウムブロミド(1 mol/L THF 溶液, 30 mL, 30 mmol)を 0°Cで滴下した後、0°C~室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (5 mL)を加えた後、減圧下溶媒を留去した。次に、残さに水(30 mL)、クロロ酢酸(3.40 g, 36 mmol)および炭酸水素ナトリウム(2.39 g, 28.5 mmol)を加え、70°Cで 4.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に 20%硫酸水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、S-[3-メチル(チオベンゾイル)]チオグリコール酸(5.77 g, 収率 85%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 227  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.39 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.83 (m, 2H).

## 工程 2

上記工程 1 で得られた S- [3-メチル (チオベンゾイル)] チオグリコール酸 (2.55 g, 11.3 mmol) に水 (35 mL) および水酸化ナトリウム (473 mg, 11.8 mmol) を加え溶解した後、ヒドラジーン-水和物 (1.09 mL, 22.5 mmol) を加え、0°C で 2.5 時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、減圧下乾燥することで、[3-メチル (チオベンゾイル)] ヒドラジン (1.19 g, 収率 64%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 165  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H), 5.01 (br s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H).

## 工程 3 および 4

実施例 8 の工程 4 および 5 に記載の方法に準じて、上記工程 2 で得られた [3-メチル (チオベンゾイル)] ヒドラジン (59 mg, 0.36 mmol) および 2- (メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン (84 mg, 0.40 mmol) から化合物 9 (55 mg, 収率 38%, 2 工程) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 402  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.11 (dd,  $J = 6.2, 13.9$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 7.3, 13.9$  Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 7H), 7.44 (m, 2H).

## 実施例 10 (化合物 10)

## 工程 1

S- (チオベンゾイル) チオグリコール酸 (2.00 g, 9.42 mmol) を水 (20 mL) に懸濁し、水酸化ナトリウム (396 mg, 9.89 mmol) を加え溶解した。得られた溶液に、ヒドラジーン-水和物 (0.914 mL, 18.8 mmol) を 0°C で滴下し、さらに 0°C で 2 時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、減圧下乾燥することにより、チオベンゾイルヒドラジン (469 mg, 収率 33%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 151  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.01 (br s, 2H), 7.27-7.52 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.72 (br s, 1H).

## 工程 2 および 3

実施例 8 の工程 4 および 5 の方法に準じて、チオベンゾイルヒドラジン (26 mg,

0.17 mmol)、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(73 mg, 0.34 mmol)および塩化アセチル(0.0094 mL, 0.13 mmol)から化合物10(20 mg, 収率31%, 2工程)を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 390  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.12 (dd,  $J = 6.1, 13.9$  Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J = 7.4, 14.0$  Hz, 1H), 5.34 (dd,  $J = 6.3, 6.6$  Hz, 1H), 7.29–7.49 (m, 8H), 7.65 (m, 2H).

#### 実施例11 (化合物11)

実施例8の工程4および5に記載の方法に準じて、チオベンゾイルヒドラジン(44 mg, 0.29 mmol)、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(124 mg, 0.582 mmol)および塩化ピバロイル(0.0187 mL, 0.152 mmol)から化合物11(19 mg, 収率15%, 2工程)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 432  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 4.14 (dd,  $J = 5.5, 13.6$  Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J = 8.1, 13.7$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J = 5.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.28–7.50 (m, 8H), 7.65 (m, 2H).

#### 実施例12 (化合物12)

参考例1で得られる化合物A(50 mg, 0.17 mmol)をトルエン(1.5 mL)に溶解し、フェニルアセチレン(0.092 mL, 0.84 mmol)、トリエチルアミン(0.17 mL, 0.84 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5.9 mg, 0.0084 mmol)およびヨウ化銅(6.4 mg, 0.033 mol)を加え、窒素雰囲気下、室温で2.8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製することにより、化合物12(39 mg, 収率72%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 321  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 7.26–7.42 (m, 6H), 7.48–7.56 (m, 4H).

#### 実施例13 (化合物13)

実施例12に記載の方法に準じて、参考例1で得られる化合物A(70 mg, 0.23

mmol)、および1-ジメチルアミノ-2-プロピン(0.126 mL, 1.17 mmol)から化合物13(50 mg, 収率70%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 302  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

#### 実施例14 (化合物14)

実施例12に記載の方法に準じて、参考例1で得られる化合物A(70 mg, 0.23 mmol)、およびメチルプロパルギルエーテル(0.099 mL, 1.2 mmol)から化合物14(51 mg, 収率75%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 289  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

#### 実施例15 (化合物15)

実施例12に記載の方法に準じて、参考例1で得られる化合物A(80 mg, 0.27 mmol)、およびプロパルギルアルコール(0.078 mL, 1.3 mmol)から化合物15(34 mg, 収率46%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 275  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 4.36 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.45 (m, 2H).

#### 実施例16 (化合物16)

実施例12に記載の方法に準じて、参考例1で得られる化合物A(80 mg, 0.27 mmol)、および3,3-ジメチルー1-ブチン(0.314 mL, 2.55 mmol)から化合物16(65 mg, 収率81%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.23-7.43 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

#### 実施例17 (化合物17)

実施例12に記載の方法に準じて、参考例1で得られる化合物A(80 mg, 0.27 mmol)、および1-ヘキシシン(0.307 mL, 2.67 mmol)から化合物17(46 mg, 収率57%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.44

(m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.23–7.37 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

#### 実施例 18 (化合物 18)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (80 mg, 0.27 mmol)、および 3-シクロペンチル-1-プロピン (0.349 mL, 2.67 mmol) から化合物 18 (62 mg, 収率 71%) を得た。

APCI-MS m/z: 327 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.23–7.37 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

#### 実施例 19 (化合物 19)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 1 で得られる化合物 A (80 mg, 0.27 mmol)、および 5-メチル-1-ヘキシン (0.348 mL, 2.67 mmol) から化合物 19 (45 mg, 収率 53%) を得た。

FAB-MS m/z: 315 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.49 (dd, J = 7.2, 14.5 Hz, 2H), 1.69 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24–7.38 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

#### 実施例 20 (化合物 20)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 2 で得られる化合物 B (40 mg, 0.10 mmol)、および 3,3-ジメチル-1-ブチン (0.126 mL, 1.02 mmol) から化合物 20 (5.1 mg, 収率 13%) を得た。

FAB-MS m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.02 (dd, J = 5.7, 14.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.26–7.42 (m, 5H).

#### 実施例 21 (化合物 21)

実施例 12 に記載の方法に準じて、参考例 3 で得られる化合物 C (40 mg, 0.092 mmol)、および 3,3-ジメチル-1-ブチン (0.113 mL, 0.920 mmol) から化合物 21 (21 mg, 収率 52%) を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 436  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 4.02 (dd,  $J = 5.4, 13.6$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 8.3, 13.6$  Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.26–7.37 (m, 5H).

## 実施例 22 (化合物 35)

### 工程 1

臭化銅(17.1 g, 76.5 mmol)をアセトニトリル(225 mL)に溶解し、0°Cで亜硝酸 tert-ブチル(12.1 mL, 102 mmol)を加えた。10 分間攪拌した後、WO 03/051854 号に記載の方法に従って得られた 3-アセチル-5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール(15.0 g, 63.8 mmol)を加え、0°C～室温で 4.8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 8/1  $\rightarrow$  6/1)で精製することにより、3-アセチル-5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール(15.4 g, 収率 81%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 299  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

### 工程 2

上記で得られた 3-アセチル-5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール(2.00 g, 6.68 mmol)をトルエン(40 mL)に溶解し、トリブチル(ビニル)スズ(2.92 mL, 9.99 mol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.384 g, 0.332 mmol)を加え、100°Cで 7 時間攪拌した。反応液に 5%フッ化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 6/4、次いで n-ヘキサン/酢酸エチル = 96/4)で精製することにより、化合物 35 (1.14 g, 収率 69%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 247  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.45 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 5.65 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 10.9, 17.5$  Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

### 実施例 2 3 (化合物 3 6)

上記実施例 2 2 の工程 1 で得られた、3-アセチル-5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール(100 mg, 0.334 mmol)をトルエン(3 mL)に溶解し、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(0.169 mL, 0.501 mmol)および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(12 mg, 0.017 mmol)を加え、100℃で 2 時間攪拌した。反応液に 5%フッ化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層に 2 mol/L 塩酸(10 mL)を加え、室温で 80 分間攪拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル = 3/1、次いでクロロホルム/メタノール = 300/1)で精製することにより、化合物 3 6 (74 mg, 収率 84%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 263  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.39 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.25-7.45 (m, 5H).

### 実施例 2 4 (化合物 3 7)

実施例 2 2 で得られた化合物 3 5 (53 mg, 0.21 mmol)およびフタルイミド(31 mg, 0.21 mmol)をDMSO(0.4 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(0.029 mL, 28%メタノール溶液)を加え、室温で 18 時間攪拌した。ナトリウムメトキシド(0.82 mL, 28%メタノール溶液)を加え、室温でさらに 46 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製することにより、化合物 3 7 (23 mg, 収率 27%)を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 394  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.19-7.45 (m, 5H), 7.69-7.82 (m, 2H), 7.83-7.94 (m, 2H).

## 実施例 25 (化合物 38)

実施例 24 で得られた化合物 37 (15 mg, 0.038 mmol) をエタノール (0.6 mL) に溶解し、ヒドラジーン-水和物 (0.006 mL, 0.1 mmol) を加え、60°C で 2.5 時間攪拌した。析出した沈殿をろ別した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 6/1) で精製することにより、化合物 38 (5.0 mg, 収率 50%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 264  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.71 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.23-7.54 (m, 5H).

## 実施例 26 (化合物 39)

実施例 22 で得られた化合物 35 (30 mg, 0.12 mmol) を THF (0.4 mL) に溶解し、70% エチルアミン水溶液 (0.197 mL) を加え、室温で 18.5 時間、次いで 60°C で 8.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製することにより、化合物 39 (2.4 mg, 収率 7%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 292  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.64 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.19-7.45 (m, 5H).

## 実施例 27 (化合物 40)

実施例 22 で得られた化合物 35 (34 mg, 0.14 mmol) およびメタンスルホンアミド (26 mg, 0.27 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (11 mg, 0.28 mmol, 60% 油性) を加え、90°C で 3.5 時間攪拌した。反応液に水および 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製することにより、化合物 40 (15 mg, 収率 31%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 340  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.46 (dt,  $J = 6.3, 6.3$  Hz, 2H), 4.83 (brt,



J = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.46 (m, 5H).

#### 実施例 28 (化合物 41)

実施例 22 で得られた化合物 35 (823 mg, 3.34 mmol) をピリジン (10 mL) および DMF (5 mL) の混合溶媒に溶解し、攪拌下、0°C で水 (16 mL) に溶解した過マンガン酸カリウム (1.06 g, 6.71 mmol) を 10 分かけて加えた。反応液にピリジン (50 mL) を加え、0°C でさらに 20 分間攪拌した後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液および 20% 硫酸を順次加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。次いで、残渣をジクロロメタン (20 mL) およびメタノール (20 mL) の混合溶媒に溶解し、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (6.0 mL, 12 mmol, 2.0 mol/L の n-ヘキサン溶液) を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1)、次いで、分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、化合物 41 (75 mg, 収率 8%) を得た。

ESI-MS m/z: 279 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.27-7.50 (m, 5H).

#### 実施例 29 (化合物 42)

実施例 28 で得られた化合物 41 (63 mg, 0.23 mmol) をメタノール (2 mL) および水 (1 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム (54 mg, 2.3 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物 42 (23 mg, 収率 38%) を得た。

ESI-MS m/z: 263 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.92 (br, 1H), 7.26-7.51 (m, 5H).

#### 実施例 30 (化合物 43)

実施例 29 で得られた化合物 42 (6.0 mg, 0.023 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解

し、0℃でEDC・HCl (5.2 mg, 0.028 mmol)およびHOBt・H<sub>2</sub>O (4.2 mg, 0.027 mmol)を加え、0℃で20分間攪拌した。次いで、50%ジメチルアミン水溶液(0.004 mL)を加え、室温で9時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 20/1)で精製することにより、化合物43 (3.0 mg, 収率45%)を得た。

APCI-MS m/z: 292 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 7.24-7.48 (m, 5H).

#### 実施例31 (化合物44)

実施例30に記載の方法に準じて、化合物42 (33 mg, 0.13 mmol)、EDC・HCl (29 mg, 0.15 mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O (23 mg, 0.15 mmol)およびtert-ブチルアミン(0.020 mL, 0.19 mmol)から、化合物44 (19 mg, 収率48%)を得た。

ESI-MS m/z: 320 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.43 (brs, 1H), 7.25-7.41 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H).

#### 実施例32 (化合物45)

実施例30に記載の方法に準じて、化合物42 (16 mg, 0.061 mmol)、EDC・HCl (15 mg, 0.078 mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O (12 mg, 0.078 mmol)およびピロリジン(0.008 mL, 0.1 mmol)から、化合物45 (11 mg, 収率59%)を得た。

APCI-MS m/z: 318 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.93 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.23-7.50 (m, 5H).

#### 実施例33 (化合物46)

##### 工程1

N-tert-ブトキシカルボニルグリシン(10.0 g, 57.1 mmol)をTHF (100 mL)に溶解し、室温でCDI (14.3 g, 59.0 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応液にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(6.2 g, 64.0 mmol)を加え、室温でさらに12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、  
[(メトキシメチルカルバモイル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (9.55 g, 収率 77%) を得た。

APCI-MS m/z: 218 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 工程 2

上記工程 1 で得られた [(メトキシメチルカルバモイル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (9.55g, 43.8 mmol) を THF (300 mL) に溶解し、-12℃ でイソプロピルマグネシウムクロリドの 2.0 mol/L THF 溶液 (18.4 mL, 36.8 mmol) を加え 15 分間攪拌した。次に、-10℃ でフェニルマグネシウムクロリドの 2.0 mol/L THF 溶液 (21.3 mL, 42.7 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸 (5.6 mL) を加え、減圧下、溶媒を留去した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 → 4/1) で精製し、(2-オキソ-2-フェニルエチル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.95 g, 収率 39%) を得た。

APCI-MS m/z: 235 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 工程 3

実施例 8 の工程 4 に記載の方法に準じて、上記工程 2 で得られた (2-オキソ-2-フェニルエチル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.20g, 9.36 mmol) と実施例 18 の工程 3 で得られた (2-フルオロチオベンゾイル) ヒドラジン・トリフルオロ酢酸塩 (4.21 g, 14.8 mmol) から [5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ [1,3,4] チアジアゾール-2-イルメチル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.63 g, 収率 45%) を得た。

APCI-MS m/z: 388 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 工程 4

実施例 8 の工程 5 に記載の方法に準じて、上記工程 3 で得られた [5-(2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ [1,3,4] チアジアゾール

ルー 2 -イルメチル] カルバミン酸 tert -ブチルエステル(1.36g, 3.51 mmol)から化合物 4 6 (0.43 g, 収率 28%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  430  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 4.14 (dd,  $J = 6.1, 14.8$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 6.7, 14.8$  Hz, 1H), 5.42 (m, 1H); 7.07-7.45 (m, 8H), 7.79 (ddd,  $J = 0.9, 7.2, 7.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 3 4 (化合物 4 7)

実施例 3 3 で得られた化合物 4 6 (0.330 g, 0.768 mmol)を 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液(30 mL)に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。次に、減圧下、溶媒を留去し、残さをジイソプロピルエーテルでリンスすることにより、化合物 4 7 (0.28 g, 収率 100%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 330  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.53 (s, 3H), 3.83 (d,  $J = 14.3$  Hz 1H), 4.60 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 6H), 7.87 (ddd,  $J = 1.6, 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 8.93 (br s, 2H).

#### 実施例 3 5 (化合物 4 8)

実施例 3 4 で得られた化合物 4 7 (169 mg, 0.462 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、室温でトリエチルアミン(322 mL, 2.31 mmol)および塩化 2 -クロロエチルスルホニル(0.097 mL, 0.924 mmol)を加え、30 分間攪拌した。反応液に水(5 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残さを分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 3/2)で精製し、化合物 4 8 (186 mg, 収率 96%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 420  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 5.5, 13.9$  Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J = 7.6, 13.9$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 9.9, 16.7$  Hz, 1H), 7.09-7.49 (m, 8H), 7.83 (dd,  $J = 1.8, 7.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 3 6 (化合物 4 9)

実施例 3 5 で得られた化合物 4 8 (120 mg, 0.286 mmol)を 7 mol/L アンモニア

ーメタノール溶液(2 mL)に溶解し、室温で30分間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残さを分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 6/1)で精製することにより、化合物49(89 mg, 収率72%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 437  $[M+H]^+$ .

#### 実施例37 (化合物50)

実施例35で得られた化合物48(78.3 mg, 0.187 mmol)をアセトニトリル(3 mL)に溶解し、室温でジメチルアミン・塩酸塩(76.0 mg, 0.933 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残さを分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 6/1)で精製し、化合物50(79 mg, 収率91%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 465  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.21 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 4.14 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 7.08-7.47 (m, 8H), 7.83 (ddd,  $J = 1.8, 7.6, 7.6$  Hz, 1H).

#### 実施例38 (化合物51)

実施例35で得られた化合物48(108 mg, 0.257 mmol)をアセトニトリル(3 mL)に溶解し、室温でシクロプロピルアミン(0.090 mL, 1.3 mmol)を加え、室温で10時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残さを分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 9/1)で精製し、化合物51(87 mg, 収率67%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 477  $[M+H]^+$

#### 実施例39 (化合物52)

実施例38で得られた化合物51(87.4 mg, 0.183 mmol)を1, 2-ジクロロエタン(3 mL)と酢酸(0.5 mL)の混合溶媒に溶解し、アセトアルデヒド(0.030 mL, 0.55 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.194 g, 0.915 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。次に、反応液に水(5 mL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残さを分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 9/1)で精製することにより、化合物52(56 mg, 収率61%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 505  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.45 (m, 4H), 1.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.11 (dd,  $J = 6.1, 13.9$  Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 7.2, 13.9$  Hz, 1H), 5.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.08–7.47 (m, 8H), 7.83 (ddd,  $J = 1.8, 7.6, 7.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 40 (化合物 53)

実施例 35 で得られた化合物 48 (87.0 mg, 0.176 mmol) をアセトニトリル (2 mL) とメタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、2-アミノエタンチオール (200 mg, 1.76 mmol) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。次に、反応液に水 (5 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残さを分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 6/1) で精製することにより、化合物 53 (45 mg, 収率 45%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 497  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (s, 3H), 2.76–2.98 (m, 4H), 3.26–3.45 (m, 4H), 4.11 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 7.08–7.47 (m, 8H), 7.83 (ddd,  $J = 1.8, 7.7, 7.7$  Hz, 1H).

#### 実施例 41 (化合物 54)

実施例 34 で得られた化合物 47 (149 mg, 0.409 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (208 mg, 1.19 mmol)、EDC·HCl (171 mg, 1.10 mmol) および HOBt·H<sub>2</sub>O (282 mg, 1.84 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。次に、反応液に水 (5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残さを分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、化合物 54 (144 mg, 収率 73%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 487  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (s, 9H), 2.53 (s, 3H), 3.70 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.23 (dd,  $J = 4.8, 14.8$  Hz, 1H), 4.85 (dd,

$J = 7.1, 14.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.97 (m, 1H), 7.07–7.46 (m, 8H), 7.79 (ddd,  $J = 1.6, 7.7, 7.7 \text{ Hz}$ , 1H).

#### 実施例 4 2 (化合物 5 5)

実施例 4 1 で得られた化合物 5 4 (109 mg, 0.224 mmol) を 4 mol/L 塩化水素–酢酸エチル溶液 (2 mL) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残さをジイソプロピルエーテルでリストラリーすることにより、化合物 5 5 (43 mg, 収率 46%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.20 (dd,  $J = 6.2, 14.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.78 (dd,  $J = 5.6, 14.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.97 (m, 1H), 7.07–7.46 (m, 8H), 7.79 (ddd,  $J = 1.6, 7.7, 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.43 (m, 2H).

#### 実施例 4 3 (化合物 5 6)

実施例 3 4 で得られた化合物 4 7 (153 mg, 0.418 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、ピリジン (0.079 mL, 0.92 mmol) および *p*-ニトロフェニルクロロホルメート (101 mg, 0.502 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。次に、反応液に水 (5 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残さを分取薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、化合物 5 6 (205 mg, 収率 100%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 495  $[M+H]^+$ .

#### 実施例 4 4 (化合物 5 7)

実施例 4 3 で得られた化合物 5 6 (96.0 mg, 0.194 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、*N,N*-ジメチルエチレンジアミン (107 mg, 0.971 mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残さを分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製することにより、化合物 5 7 (12.2 mg, 収率 14%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 444  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (s, 6H), 2.39

(t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.22 (q,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.27 (dd,  $J = 5.4, 15.1$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 6.7, 15.1$  Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 7.06–7.45 (m, 8H), 7.78 (ddd,  $J = 1.8, 7.7, 7.7$  Hz, 1H).

#### 実施例 4 5 (化合物 5 8)

実施例 4 4 に記載の方法に準じて、実施例 4 3 で得られた化合物 5 6 (100 mg, 0.202 mmol) および 4-アミノメチルピリジン (0.0103 mL, 1.01 mmol) から化合物 5 8 (21.1 mg, 収率 23%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 464  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (s, 3H), 4.07–4.43 (m, 3H), 4.78–4.95 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 7.06–7.45 (m, 10H), 7.78 (ddd,  $J = 1.6, 7.4, 7.4$  Hz, 1H), 12.9 (m, 2H).

#### 実施例 4 6 (化合物 5 9)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 D (2.66 g, 6.21 mmol) および 2-フルオロフェニルボラン酸 (1.74 g, 12.4 mmol) から化合物 5 9 (2.09 g, 収率 79%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 444  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 7.08–7.46 (m, 8H), 7.81 (ddd,  $J = 1.6, 7.4, 7.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 4 7 (化合物 6 0)

実施例 3 4 に記載の方法に準じて、実施例 4 6 で得られた化合物 5 9 (2.09 g, 4.71 mmol) から化合物 6 0 (1.65 g, 収率 92%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 344  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 7.28–7.45 (m, 7H), 7.59 (m, 1H), 7.87 (ddd,  $J = 1.5, 8.1, 8.1$  Hz, 1H).

#### 実施例 4 8 (化合物 6 1)

実施例 4 1 に記載の方法に準じて、実施例 4 7 で得られた化合物 6 0 (1.37 g, 3.61 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)乳酸・塩酸塩 (1.80 g, 10.8 mmol) から化合物



6 1 (1.07 g, 収率 65%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 457  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.22 (s, 6H), 2.20–2.35 (m, 5H), 2.72 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 7.08–7.47 (m, 8H).

#### 実施例 49 (化合物 6 2)

参考例 18 で得られた化合物 3 4 (120 mg, 0.337 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (4 mL) と酢酸 (0.67 mL) の混合溶液に溶解し、N-メチルピペラジン (0.187 mL, 1.68 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.428 g, 2.02 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水 (5 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残さを分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製し、化合物 6 2 の遊離塩基 (35 mg) 得た。得られた化合物 6 2 の遊離塩基を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) 加え、1 時間攪拌した。次に、ジエチルエーテル (5 mL) を加え、得られた固体をろ取り、減圧下乾燥することにより、化合物 6 2 (29 mg, 収率 20%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 441  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.01 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40–2.58 (m, 9H), 3.14 (m, 1H), 7.08–7.46 (m, 8H), 7.81 (ddd,  $J = 1.6, 7.4, 7.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 50 (化合物 6 3)

##### 工程 1

2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (2.93 g, 17.1 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に溶解し、二炭酸-*tert*-ブチル (5.09 g, 22.9 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (2.21 g, 18.1 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1  $\rightarrow$  4/1) で精製し、2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) アセトフェノン (865 mg, 21%)

を得た。

## 工程 2

上記工程 1 で得られた 2- (t e r t-ブトキシカルボニルアミノ) アセトフェノン (851 mg, 3.62 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、チオセミカルバジド塩酸塩 (1.03 g, 8.04 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、2- (t e r t-ブトキシカルボニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾンを得た。

## 工程 3

上記工程 2 で得られる 2- (t e r t-ブトキシカルボニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン (2.91 g, 9.44 mmol) に無水酢酸 (30 mL) を加え、130℃で 5 分間、次いで 70℃で 1 時間攪拌した。反応液を放冷後、ジイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒でトリチュレーションすることにより、3-アセチル-5-アセチルアミノ-2- [(t e r t-ブトキシカルボニルアミノ) メチル]-2, 3-ジヒドロ-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール (2.06 g, 56%) を得た。

APCI-MS m/z: 393 (M+H)<sup>+</sup>.

## 工程 4

上記工程 3 で得られた 3-アセチル-5-アセチルアミノ-2- [(t e r t-ブトキシカルボニルアミノ) メチル]-2, 3-ジヒドロ-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール (2.01 g, 5.12 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、ヒドラジシ・1 水和物 (8.0 mL, 0.16 mol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を 12 連並列分取クロマトグラフィー (山善: Hi-Flash<sup>TM</sup> column、ヘキサン/酢酸エチル = 2/3) で精製することにより、5-アミノ-3-アセチル-2- [(t e r t-ブトキシカルボニルアミノ) メチル]-2, 3-ジヒドロ-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール (1.42 g,

79%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 351 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 工程 5

上記工程 4 で得られる 5-アミノ-3-アセチル-2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール(4.30 g, 12.3 mmol)、ヨウ化カリウム(2.45 g, 14.8 mmol)およびヨウ化銅(2.81 g, 14.8 mmol)をアセトニトリル(86 mL)に懸濁し、ヨウ素(3.75 g, 14.8 mmol)を加えた後、氷冷下で亜硝酸 tert-ブチル(4.40 mL, 37.0 mmol)を加え、50° C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/6)で精製することにより、3-アセチル-2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-5-ヨード-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール(4.04 g, 収率 71%)を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 462 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.45 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 4.13 (dd, J = 6.6, 14.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 6.6, 14.9 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H).

#### 工程 6

上記工程 5 で得られた 3-アセチル-2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-5-ヨード-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール(1.93 g, 4.18 mmol)をトルエン(57 mL)に溶解し、トリブチルビニルシラン(1.83 mL, 6.26 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(242 mg, 0.209 mmol)を加え、100° C で 3 時間攪拌した。反応液に 5%フッ化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン = 2/3)で精製することにより、化合物 63 (1.33 g, 収率 88%)を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 362  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 4.13 (dd,  $J = 6.2, 14.9$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 6.6, 14.9$  Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.51 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.67 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 10.7, 17.4$  Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H).

#### 実施例 5 1 (化合物 6 4)

実施例 5 0 で得られた化合物 6 3 (1.10 g, 3.04 mmol) をアセトン (20 mL) に溶解し、水 (3.0 mL) を加えた後、氷冷下で過マンガン酸カリウム (1.68 g, 10.6 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム (1.03 g)、1 mol/L 塩酸 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび  $n$ -ヘキサンの混合溶媒から結晶化し、化合物 6 4 (965 mg, 収率 81%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 380  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (s, 3H), 2.25 (s, 9H), 4.03 (dd,  $J = 7.8, 14.4$  Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J = 4.7, 14.4$  Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H).

#### 実施例 5 2 (化合物 6 5)

実施例 5 1 で得られた化合物 6 4 (116 mg, 0.306 mmol)、 $HOBT \cdot H_2O$  (48.0 mg, 0.313 mmol) および  $EDCI$  (66.0 mg, 0.344 mmol) を DMF (1.2 mL) に溶解し、室温で 10 分間攪拌した後、同温度で  $tert$ -ブチルアミン (0.163 mL, 1.55 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 mol/L 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮することにより、化合物 6 5 (96.1 mg, 収率 72%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 435  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (s, 18H), 2.38 (s, 3H), 3.95 (dd,  $J = 5.5, 14.7$  Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J = 7.6, 14.7$  Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.38 (br s, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H).

#### 実施例 5 3 (化合物 6 6)

実施例 5 2 で得られた化合物 6 5 (96.1 mg, 0.221 mmol) を 4 mol/L 塩化水素—酢酸エチル溶液 (2.0 mL) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび *n* -ヘキサンの混合溶媒から結晶化し、化合物 6 6 (80.4 mg, 収率 98%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 335  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 4.16 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 7.31–7.46 (m, 5H), 7.81 (br s, 1H), 8.49 (br s, 3H).

#### 実施例 5 4 (化合物 6 7)

実施例 5 3 で得られた化合物 6 6 (78.3 mg, 0.211 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) に、トリエチルアミン (0.147 mL, 1.05 mmol) および塩化 2 -クロロエチルスルホニル (0.033 mL, 0.32 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル = 1/10) で精製することにより、化合物 6 7 (59.3 mg, 収率 66%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 425  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.82 (dd,  $J = 5.3, 13.8$  Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J = 8.5, 13.8$  Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.96 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.55 (dd,  $J = 9.9, 16.5$  Hz, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H).

#### 実施例 5 5 (化合物 6 8)

実施例 5 4 で得られた化合物 6 7 (58.3 mg, 0.137 mmol) をアセトニトリル (1.2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.134 mL, 0.961 mmol) およびジメチルアミン塩酸塩 (56.0 mg, 0.687 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル、*n* -ヘキサンおよびメタノールの混合溶媒から結晶化し、化合物 6 8 (42.5 mg, 収率 66%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 470  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (s, 9H), 2.27 (s, 6H), 2.38

(s, 3H), 2.77–2.84 (m, 2H), 3.14–3.20 (m, 2H), 3.93 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 7.27–7.42 (m, 5H).

#### 実施例 5 6 (化合物 6 9)

実施例 5 1 で得られた化合物 6 4 (100 mg, 0.264 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) に溶解し、氷冷下で塩化チオニル (0.039 mL, 0.54 mmol) を加え、30 分間攪拌した後、同温度でジイソプロピルアミン (0.370 mL, 2.64 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 1/1) で精製することにより、化合物 6 9 (122 mg, 収率 100%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 463  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.16–1.32 (m, 6H), 1.35–1.56 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.97 (dd,  $J = 5.4, 14.8$  Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.72 (dd,  $J = 7.7, 14.8$  Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.25–7.42 (m, 5H).

#### 実施例 5 7 (化合物 7 0)

実施例 5 3 および実施例 5 4 に記載の方法に準じて、実施例 5 6 で得られた化合物 6 9 (122 mg, 0.264 mmol) を 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1.0 mL) で処理し、次いで、トリエチルアミン (0.184 mL, 1.32 mmol) の存在下、塩化 2-クロロエチルスルホニル (0.055 mL, 0.53 mmol) と反応させることにより、化合物 7 0 (75.1 mg, 収率 62%) を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 453  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22–1.35 (m, 6H), 1.40–1.52 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.84 (dd,  $J = 5.3, 14.2$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 8.3, 14.2$  Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.19 (dd,  $J = 5.3, 8.3$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 9.7, 16.5$  Hz, 1H), 7.26–7.42 (m, 5H).

#### 実施例 5 8 (化合物 7 1)

実施例 5 5 に記載の方法に準じて、実施例 5 7 で得られた化合物 7 0 (72.0 mg,

0.159 mmol)をトリエチルアミン(0.155 mL, 1.11 mmol)の存在下、ジメチルアミン塩酸塩(65.0 mg, 0.797 mmol)と反応させた後、得られた生成物を酢酸エチル(3.0 mL)に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液(0.30 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にn-ヘキサンを加え、生じた結晶をろ取することにより、化合物71(66.0 mg, 収率72%)を得た。

ESI-MS m/z: 498 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 3.35-3.50 (m, 3H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.92 (dd, J = 7.6, 14.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 5.6, 14.2 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.27-7.47 (m, 5H), 8.09 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H).

#### 実施例59 (化合物72)

実施例51で得られた化合物64(100 mg, 0.264 mmol)をDMF(1.0 mL)に溶解し、室温でヨウ化メチル(0.040 mL, 0.64 mmol)および炭酸カリウム(40.0 mg, 0.289 mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール(3.0 mL)に溶解し、濃塩酸(0.30 mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残渣を実施例54に記載の方法に準じて、トリエチルアミン(0.368 mL, 2.64 mmol)の存在下、塩化2-クロロエチルスルホン(0.110 mL, 1.05 mmol)と反応させることにより、化合物72(46.6 mg, 収率46%)を得た。

ESI-MS m/z: 384 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.42 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 6.0, 14.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 7.8, 14.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 6.0, 7.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 9.8, 16.5 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H).

#### 実施例60 (化合物73)

実施例55に記載の方法に準じて、実施例59で得られた化合物72(46.0 mg, 0.120 mmol)をトリエチルアミン(0.117 mL, 0.839 mmol)の存在下、ジメチルアミン塩酸塩(48.9 mg, 0.600 mmol)と反応させることにより、化合物73(29 mg, 収

率 56%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 442  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm): 2.22 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.92 (dd,  $J = 7.6, 14.2$  Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J = 5.6, 14.2$  Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.27-7.47 (m, 5H), 8.09 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H).

#### 実施例 6 1 (化合物 7 4)

##### 工程 1

2-アミノアセトフェノン塩酸塩(2.93 g, 17.1 mmol)をアセトニトリル(100 mL)に溶解した。この溶液に二炭酸-*tert*-ブチル(5.09 g, 22.9 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(2.21 g, 18.1 mmol)を順次加え、室温で10時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 9/1  $\rightarrow$  4/1)で精製することにより、2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン(865 mg, 21%)を得た。

##### 工程 2

上記工程1で得られた2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン(851 mg, 3.62 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解した。得られた溶液にチオセミカルバジド塩酸塩(1.03 g, 8.04 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、ピリジン(1.75 mL, 21.7 mmol)および塩化トリメチルアセチル(2.23 mL, 18.1 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 9/1  $\rightarrow$  4/1)で精製することにより、2-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-



2, 3-ジヒドロ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[(2, 2-ジメチルプロピオニル)アミノ]-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール(910 mg, 53%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  477  $[M+H]^+$ .

### 工程 3

上記工程 2 で得られる 2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2, 3-ジヒドロ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-[(2, 2-ジメチルプロピオニル)アミノ]-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール(3.72 g, 9.48 mmol)を tert-ブタノール(150 mL)と塩酸-酢酸ナトリウム水溶液(pH = 3; 50 mL)の混合溶媒に溶解した。得られた溶液に水素化ほう素ナトリウム(3.6 g, 94.8 mmol)を室温に加え、50℃で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸(5.4 mL)を加え、室温で 30 分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンでリソラリーすることにより、5-アミノ-2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2, 3-ジヒドロ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール(3.10g, 99%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 393  $[M+H]^+$ .

### 工程 4

実施例 50 の工程 1 に記載の方法に準じて、上記工程 3 で得られた 5-アミノ-2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2, 3-ジヒドロ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール(1.00 g, 2.55 mmol)、ヨウ化カリウム(580 mg, 3.04 mmol)、ヨウ化銅(510 mg, 3.07 mmol)、ヨウ素(780 mg, 3.07 mmol)および亜硝酸 tert-ブチル(0.980 mL, 8.24 mmol)より、2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2, 3-ジヒドロ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-5-ヨード-2-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール(986 mg, 収率 77%)を得た。

### 工程 5

上記工程4で得られた2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニル)-5-ヨード-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール(500 mg, 0.993 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、トリエトキシビニルシラン(0.420 mL, 1.99 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(86 mg, 0.15 mmol)およびテトラブチルアンモニウムフロリド(1.0 mol/L THF溶液, 2.00 mL, 2.00 mmol)を加え、50°Cにて6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/9)で精製することにより、化合物74(343 mg, 収率85%)を得た。

ESI-MS  $m/z$ : 404  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 4.12 (dd,  $J = 5.9, 14.8$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 6.6, 14.8$  Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.49 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.66 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 10.7, 17.4$  Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H).

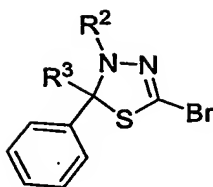
#### 実施例62 (化合物75)

実施例61で得られる化合物74(314 mg, 0.778 mmol)を用い、実施例51～実施例54に記載の方法に準じて処理した後、得られた生成物を実施例58に記載の方法に準じて処理することにより化合物75(収率32%(5工程))を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 512  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.79 (s, 6H), 3.35-3.53 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 2H), 4.05 (dd,  $J = 5.6, 14.0$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 8.2, 14.0$  Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H), 7.86 (dd,  $J = 5.6, 8.2$  Hz, 1H), 10.38 (br s, 1H).

以下、参考例1～5で得られる化合物A～Eの構造を第4表に示す。

第4表



参考例 番号	化合物 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	A	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
2	B	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	C	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	D	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
5	E	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

## 参考例 1 (化合物A)

## 工程 1

チオセミカルバジド(12.0 g, 132 mmol)をメタノール(200 mL)に懸濁し、アセトフェノン(15.4 mL, 132 mmol)および濃塩酸(1.2 mL)を加え、還流下 5.7 時間攪拌した。次いで減圧下溶媒を留去し、ヘキサーン-ジエチルエーテル(1/1)混合溶液(150 mL)を加え、析出した固体をリスラリーした。得られた白色固体をろ取し、ヘキサーン-ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下乾燥することによりアセトフェノン=チオセミカルバゾン(25.4 g, 収率 96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 3H), 8.27 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H).

## 工程 2

上記工程 1 で得られたアセトフェノン=チオセミカルバゾン(8.44 g, 43.7 mmol)をアセトン(170 mL)に懸濁し、ピリジン(7.1 mL, 87 mmol)および無水酢酸(8.3

mL, 87 mmol)を加え、室温で 25 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 → 1/2)で精製することにより 1-(5-アミノ-2-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-3-イル)エタノン(7.67 g, 収率 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.49 (br s, 2H), 7.21-7.41 (m, 5H).

### 工程 3

臭化銅(17.1 g, 76.5 mmol)をアセトニトリル(225 mL)に溶解し、0°Cで亜硝酸tert-ブチル(12.1 mL, 102 mmol)を加えた。10 分間攪拌した後、上記工程 2 で得られる 1-(5-アミノ-2-メチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-3-イル)エタノン(15.0 g, 63.8 mmol)を加え、0°C~室温で 4.8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 8/1 → 6/1)で精製することにより、化合物 A (15.4 g, 収率 81%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 299  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

### 参考例 2 (化合物 B)

#### 工程 1

参考例 1 の工程 1 に記載の方法に準じて、2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン(14.1 g, 66.0 mmol)およびチオセミカルバジド(6.00 g, 66.0 mmol)から 2-(メチルスルホニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾン(14.5 g, 収率 77%)を得た。

#### 工程 2

参考例 1 の工程 2 に記載の方法に準じて、上記工程 1 で得られた 2-(メチルス

ルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(1.00 g, 3.49 mmol)から N-(4-アセチル-2-アミノ-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ [1, 3, 4] チアジアゾール-5-イルメチル) メタンスルホンアミド(302 mg, 収率 26%)を得た。

APCI-MS m/z: 329 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.04 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H).

### 工程 3

参考例 1 の工程 3 に記載の方法に準じて、上記工程 2 で得られた N-(4-アセチル-2-アミノ-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ [1, 3, 4] チアジアゾール-5-イルメチル) メタンスルホンアミド(240 mg, 0.732 mmol) から化合物 B (176 mg, 収率 61%)を得た。

FAB-MS m/z: 392 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.38 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.07 (dd, J = 6.3, 14.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 7.4, 14.3 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H).

### 参考例 3 (化合物 C)

#### 工程 1

参考例 2 の工程 1 で得られた 2-(メチルスルホニルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(300 mg, 1.05 mmol)を THF (18 mL)に溶解し、攪拌下室温で 4-ジメチルアミノピリジン(641 mg, 5.25 mmol)および塩化ピバロイル(0.13 mL, 1.1 mmol)を滴下した。塩化ピバロイル滴下終了後、1 時間後および 2 時間後にそれぞれ塩化ピバロイル(0.065 mL, 0.53 mmol)を加え、さらに 1.6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1)で精製することにより N-[5-アミノ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルメチル] メタンスルホンアミド(88 mg, 収率 22%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 371  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 4.06 (dd,  $J = 6.2, 13.7$  Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 4.58 (dd,  $J = 7.0, 13.7$  Hz, 1H), 5.20 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.27–7.55 (m, 5H).

## 工程 2

参考例 1 の工程 3 に記載の方法に準じて、上記工程 1 で得られる *N*-[5-アミノ-3-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルメチル]メタンスルホンアミド (180 mg, 0.486 mmol) から化合物 C (164 mg, 収率 78%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 434  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3 + CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 4.08 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.32–7.42 (m, 5H).

## 参考例 4 (化合物 D)

### 工程 1

*N*-tert-ブトキシカルボニル- $\beta$ -アラニン (10.0 g, 52.9 mmol) を THF (150 mL) に溶解し、フェニルボラン酸 (7.73 g, 63.4 mmol)、無水ピバリン酸 (16.1 mL, 79.3 mmol)、酢酸パラジウム (593 mg, 2.64 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.39 g, 5.29 mmol) および水 (2.28 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、60°C で 22.5 時間攪拌した。反応液をセライトを通してろ過し、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1  $\rightarrow$  2/1) で精製し、(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (7.85 g, 収率 60%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 250  $[M+H]^+$ .

### 工程 2

上記工程 1 で得られた (3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (7.80 g, 31.3 mmol) をメタノール (240 mL) と水 (60 mL) の混合溶媒に溶解し、チオセミカルバジド・塩酸塩 (7.98 g, 62.6 mmol) を加え、

室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ヘキサン-クロロホルム(10/1)溶液(200 mL)を加え、固体生成物をリスラリーした。白色固体をろ取し、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより、(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル=チオセミカルバゾン(9.23 g, 収率 91%)を得た。

APCI-MS m/z: 323 [M+H]<sup>+</sup>.

### 工程 3

上記工程 2 で得られた (3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル=チオセミカルバゾン(4.07 g, 12.6 mmol)をアセトン(100 mL)に溶解し、ピリジン(5.4 mL, 63.1 mmol)と無水酢酸(6.0 mL, 63.1 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。次に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、メタノール(20 mL)およびヒドラジン-水和物(20 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、ヘキサン-ジエチルエーテル(10/1)溶液(100 mL)を加え、固体生成物をリスラリーした。白色固体をろ取し、ヘキサンで洗浄した後、減圧下乾燥することにより、[2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(4.38 g, 収率 91%)を得た。

APCI-MS m/z: 365 [M+H]<sup>+</sup>.

### 工程 4

参考例 1 の工程 3 に記載の方法に準じて、上記工程 3 で得られた [2-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(2.80 g, 7.67 mmol)から化合物 D (2.66 g, 収率 81%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 429  $[M+H]^+$ .

#### 参考例 5 (化合物 E)

##### 工程 1

参考例 4 の工程 2 に記載の方法に準じて、3-ベンゾイルプロピオン酸メチルエステル (5.70 g, 29.7 mmol) およびチオセミカルバジド・塩酸塩 (5.70 g, 44.5 mmol) から 3-ベンゾイルプロピオン酸メチルエステル=チオセミカルバゾン (5.79 g, 収率 73%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 266  $[M+H]^+$ .

##### 工程 2

参考例 1 の工程 2 に記載の方法に準じて、上記工程 1 で得られた 3-ベンゾイルプロピオン酸メチルエステル=チオセミカルバゾン (5.00 g, 18.8 mmol) から 3-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ [1,3,4] チアジアゾール-2-イル) プロピオン酸メチルエステル (4.52 g, 収率 78%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 307  $[M+H]^+$ .

##### 工程 3

参考例 1 の工程 3 に記載の方法に準じて、上記工程 2 で得られた 3-(3-アセチル-5-アミノ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ [1,3,4] チアジアゾール-2-イル) プロピオン酸メチルエステル (4.52 g, 14.7 mmol) から化合物 E (4.39 g, 収率 80%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 372  $[M+H]^+$ .

#### 参考例 6 (化合物 22)

化合物 A (2.50 g, 8.36 mmol) をトルエン (30 mL) に溶解し、2-フルオロフェニルボラン酸 (2.34 g, 16.7 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (773 mg, 0.669 mmol) および 4 mol/L フッ化セシウム水溶液 (4.18 mL) を加え、窒素雰囲気下、100°C で 4.8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチ



ル = 7/1 → 6/1、次いでクロロホルム/メタノール = 500/1 → 300/1)で精製することにより、化合物 2 2 (2.42 g, 収率 92%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 315  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.09-7.45 (m, 6H), 7.49 (m, 2H), 7.84 (ddd,  $J$  = 1.8, 7.5, 7.7 Hz, 1H).

#### 参考例 7 (化合物 2 3)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (70 mg, 0.23 mmol)、およびフェニルボラン酸 (57 mg, 0.47 mmol) から化合物 2 3 (11 mg, 収率 15%)を得た。

FAB-MS  $m/z$ : 297  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.26-7.52 (m, 8H), 7.60 (m, 2H).

#### 参考例 8 (化合物 2 4)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (2.00 g, 6.68 mmol)、および 3-フルオロフェニルボラン酸 (1.87 g, 13.4 mmol) から化合物 2 4 (1.76 g, 収率 84%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 313  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.28-7.51 (m, 8H).

#### 参考例 9 (化合物 2 5)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (2.00 g, 6.68 mmol)、および 3-クロロフェニルボラン酸 (2.09 g, 13.4 mmol) から化合物 2 5 (1.92 g, 収率 87%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 329  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.28-7.50 (m, 8H), 7.69 (dd,  $J$  = 1.5, 1.6 Hz, 1H).

#### 参考例 10 (化合物 2 6)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および 3-ブロモフェニルボラン酸 (26.8 mg, 0.134 mmol) から化合物 2 6 (4.9 mg, 収率 20%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 373  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.27-7.46 (m, 4H), 7.49-7.58 (m, 4H), 7.84 (dd,  $J$  = 1.6, 1.6 Hz, 1H).

## 参考例 1 1 (化合物 2 7)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (2.00 g, 6.68 mmol)、および 3-メチルフェニルボラン酸 (1.82 g, 13.4 mmol) から化合物 2 7 (1.73 g, 収率 84%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 311  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.24-7.38 (m, 6H), 7.48 (m, 3H).

## 参考例 1 2 (化合物 2 8)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および 3-シアノフェニルボラン酸 (19.6 mg, 0.134 mmol) から化合物 2 8 (5.5 mg, 収率 26%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 320  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H).

## 参考例 1 3 (化合物 2 9)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および 3, 4-ジフルオロフェニルボラン酸 (21.1 mg, 0.134 mmol) から化合物 2 9 (8.4 mg, 収率 38%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 331  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.56 (m, 1H).

## 参考例 1 4 (化合物 3 0)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および 3, 5-ジフルオロフェニルボラン酸 (21.1 mg, 0.134 mmol) から化合物 3 0 (9.9 mg, 収率 45%) を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 331  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.88 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.47 (m, 2H).

## 参考例 1 5 (化合物 3 1)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 A (20 mg, 0.067 mmol)、および

2, 4-ジフルオロフェニルボラン酸(21.1 mg, 0.134 mmol)から化合物 3 1 (9.1 mg, 収率 41%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 331  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.83 (m, 1H).

#### 参考例 1 6 (化合物 3 2)

参考例 6 に記載の方法に準じて、化合物 E (2.88 g, 7.76 mmol) および 2-フルオロフェニルボラン酸(2.17 g, 15.5 mmol)から化合物 3 2 (1.21 g, 収率 72%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.33 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 7.08-7.46 (m, 8H), 7.81 (ddd,  $J = 1.6, 7.4, 7.4$  Hz, 1H).

#### 参考例 1 7 (化合物 3 3)

参考例 1 6 で得られた化合物 3 2 (1.02 g, 2.64 mmol)をTHF (30 mL)に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(50.0 mg, 1.32 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。次に、反応液に硫酸ナトリウム・10水和物(0.5 g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をろ過した後、減圧下、溶媒を留去し、残さをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製することにより、化合物 3 3 (238 mg, 収率 25%)を得た。

APCI-MS  $m/z$ : 359  $[M+H]^+$ .

#### 参考例 1 8 (化合物 3 4)

参考例 1 7 で得られた化合物 3 3 (238 mg, 0.664 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、デス・マーチン過ヨウ素酸(0.422 g, 0.996 mmol)を加え、室温で45分間攪拌した。次に、反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残さを分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製することにより、化合物 3 4 (120 mg, 収率 51%)を得た。

#### 実施例 6 3 (製剤例 1)

## 錠剤（化合物 1）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物 1、40 g、乳糖 286.8 g および馬鈴薯澱粉 60 g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10% 水溶液 120 g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2 g を加えて混合し、径 8 mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する）を得る。

処方	化合物 1	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6</u>	<u>mg</u>
		200	mg

## 実施例 64（製剤例 2）

## 錠剤（化合物 22）

化合物 22、40 g を用い、実施例 22 に記載の方法に準じて、標記錠剤（1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する）を得る。

処方	化合物 22	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6</u>	<u>mg</u>
		200	mg

## 実施例 65（製剤例 3）

## 注射剤（化合物 24）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 24、1 g および D-マンニトール 5 g を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナト

リウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000 mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1 バイアルあたり活性成分2 mgを含有する）を得る。

処方	化合物24	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

#### 実施例66（製剤例4）

##### 錠剤（化合物35）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物35、40 g、乳糖286.8 gおよび馬鈴薯澱粉60 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20 mgを含有する）を得る。

処方	化合物35	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

#### 実施例67（製剤例5）

##### 錠剤（化合物37）

化合物37、40 gを用い、製剤例1に記載の方法に準じて、標記錠剤（1錠あたり活性成分20 mgを含有する）を得る。

処方	化合物 3 7	2 0	m g
	乳糖	1 4 3 . 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0 . 6</u>	<u>m g</u>
		2 0 0	m g

## 実施例 6 8 (製剤例 6)

## 注射剤 (化合物 3 9)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 3 9、1 g および D-マンニトール 5 g を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH を 6 に調整した後、注射用蒸留水で全量を 1 0 0 0 mL とする。得られた混合液をガラスバイアルに 2 mL ずつ無菌的に充填して、注射剤 (1 バイアルあたり活性成分 2 m g を含有する) を得る。

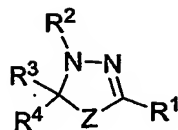
処方	化合物 3 9	2	m g
	D-マンニトール	1 0	m g
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	<u>注射用蒸留水</u>	<u>適量</u>	
		2 . 0 0	m L

## 産業上の利用可能性

本発明により、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および／または予防剤が提供される。また、上記の細胞増殖に関わる疾患の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



(I)

＜式中、Zは硫黄原子、または $-S(=O)-$ を表し、 $R^1$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、または $-C(=W)R^5$ 〔式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^5$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、

$-YR^6$ （式中、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^6$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）、または

$-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-OR^9$ （式中、 $R^9$ は前記 $R^6$ と同義である）または $-NR^{10}R^{11}$ （式中、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{10}$ と $R^{11}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する）を表すか、または $R^7$ と $R^8$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する〕を表す〕を表し、

$R^2$ は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、または

$-C(=W^1)R^{12}$  [式中、 $W^1$ は酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{12}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-Y^1R^{13}$  (式中、 $Y^1$ は酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{13}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、または $-NR^{14}R^{15}$  (式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{14}$ と $R^{15}$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]を表し、

$R^3$ は、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$R^4$ は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^3$ と $R^4$ が一緒になって

$-(CR^{16A}R^{16B})_{m1}-Q-(CR^{16C}R^{16D})_{m2}-$  {式中、 $Q$ は単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、 $m1$ および $m2$ は同一または異なって0～4の整数を表すが、 $m1$ と $m2$ は同時に0とはならず、 $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ および $R^{16D}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{17}$  [式中、 $R^{17}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは



は非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ （式中、 $\text{R}^{18}$ および $\text{R}^{19}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $\text{R}^{18}$ と $\text{R}^{19}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ （式中、 $\text{R}^{20}$ および $\text{R}^{21}$ はそれぞれ前記の $\text{R}^{18}$ および $\text{R}^{19}$ と同義である）または $-\text{COR}^{22}$ （式中、 $\text{R}^{22}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す]、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$  [式中、 $\text{R}^{23}$ および $\text{R}^{24}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-\text{COR}^{25}$ （式中、 $\text{R}^{25}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す）または $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ （式中、 $\text{R}^{26}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表すか、または $\text{R}^{23}$ と $\text{R}^{24}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または $-\text{CO}_2\text{R}^{27}$ （式中、 $\text{R}^{27}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級ア

ルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表すか、または $R^{16A}$ と $R^{16B}$ もしくは $R^{16C}$ と $R^{16D}$ が一緒になって酸素原子を表し、 $m_1$ または $m_2$ が2以上の整数であるとき、それぞれの $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ および $R^{16D}$ は同一でも異なっているてもよく、隣接する二つの炭素原子に結合する $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ および $R^{16D}$ はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい}を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

2.  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。

3.  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは $-C(=W)R^5$  (式中、 $W$ および $R^5$ は前記と同義である)である請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。

4.  $R^1$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。

5.  $R^1$ が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。

6.  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキニルである請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。

7.  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである請求の範囲第1項記載の抗腫瘍剤。

8.  $R^2$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-C(=W^1)R^{12}$  (式中、 $W^1$ および $R^{12}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

9.  $R^2$ が $-C(=W^1)R^{12}$  (式中、 $W^1$ および $R^{12}$ はそれぞれ前記と同義であ

る)である請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

10.  $R^{12}$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである請求の範囲第8または9項記載の抗腫瘍剤。

11.  $R^{12}$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲第8または9項記載の抗腫瘍剤。

12.  $R^{12}$ が低級アルキルである請求の範囲第8または9項記載の抗腫瘍剤。

13.  $W^1$ が酸素原子である請求の範囲第8～12項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

14.  $R^3$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求の範囲第1～13項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

15.  $R^3$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲第1～13項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

16.  $R^3$ が置換低級アルキルである請求の範囲第1～13項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

17.  $R^4$ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求の範囲第1～16項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

18.  $R^4$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求の範囲第1～16項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

19.  $R^4$ が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである請求の範囲第1～16項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

20.  $R^3$ と $R^4$ が一緒になって

$-(CR^{16A}R^{16B})_{m1}-Q-(CR^{16C}R^{16D})_{m2}-$  (式中、 $Q$ 、 $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ 、 $R^{16D}$ 、 $m1$ および $m2$ はそれぞれ前記と同義である)を表す請求の範囲

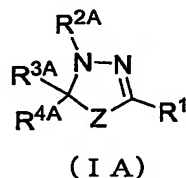
第1～13項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

21.  $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-(CH_2)_{m1}-Q-(CH_2)_{m2}-$ （式中、 $Q$ 、 $m1$ および $m2$ はそれぞれ前記と同義である）を表す請求の範囲第1～13項のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

22.  $Q$ が置換もしくは非置換のフェニレンである請求の範囲第20または21項記載の抗腫瘍剤。

23. 請求の範囲第1～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイー・ジー5（Eg5）阻害剤。

24. 一般式（IA）



{式中、 $Z$ は前記と同義であり、

$R^1$ は、前記と同義であり、

(A)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは $-C(=W)R^5$ （式中、 $W$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である）であるとき、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ および $R^{4A}$ はそれぞれ前記 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ と同義であり（ただし、 $Z^A$ が硫黄原子であり、かつ $R^1$ がベンジルであり、かつ $R^{2A}$ がアセチルであり、かつ $R^{3A}$ または $R^{4A}$ の一方がメチルであり、他方が2-オキソプロピルとはならない）、

(B)  $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であるとき、 $R^{2A}$ および $R^{3A}$ はそれぞれ前記 $R^2$ および $R^3$ と同義であり、 $R^{4A}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

(C)  $R^1$ が置換もしくは非置換のアリールであるとき、 $R^{2A}$ は $-C(=W)R^{12}$ （式中、 $W$ および $R^{12}$ はそれぞれ前記と同義である）を表し、 $R^{3A}$ は

—(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>3B</sup> [式中、kは1～6の整数を表し、R<sup>3B</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、—NR<sup>7B</sup>R<sup>8B</sup> (式中、R<sup>7B</sup>およびR<sup>8B</sup>はそれぞれ前記R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>と同義である)を表す]、—(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>7C</sup>R<sup>8C</sup> (式中、kは前記と同義であり、R<sup>7C</sup>およびR<sup>8C</sup>はそれぞれ前記のR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>と同義である) または—(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NHC(=O)R<sup>7D</sup> (式中、kは前記と同義であり、R<sup>7D</sup>は前記R<sup>7</sup>と同義である)を表し、R<sup>4A</sup>は前記R<sup>4</sup>と同義である} で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

25. Zが硫黄原子である請求の範囲第24項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

26. R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲第24または25項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

27. R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲第24または25項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

28. R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換のフェニルである請求の範囲第24または25項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

29. R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキニルである請求の範囲第24または25項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

30. R<sup>1</sup>が置換低級アルキルである請求の範囲第24または25項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

31. R<sup>1</sup>が—C(=W)R<sup>5</sup> (式中、WおよびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲第24または25項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

32. Wが酸素原子である請求の範囲第31項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

33. R<sup>5</sup>が—NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である)であ

る請求の範囲第 3 1 または 3 2 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3 4.  $R^{2A}$  が  $-C(=O)R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は前記と同義である) である請求の範囲第 2 4 ~ 3 3 項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3 5.  $R^{12}$  が低級アルキルである請求の範囲第 3 4 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3 6.  $R^{3A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲第 2 4 ~ 3 5 項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3 7.  $R^{3A}$  が  $-(CH_2)_kNHSO_2R^{3B}$  (式中、 $k$  および  $R^{3B}$  はそれぞれ前記と同義である)、 $-(CH_2)_kNR^{7C}R^{8C}$  (式中、 $k$ 、 $R^{7C}$  および  $R^{8C}$  はそれぞれ前記と同義である) または  $-(CH_2)_kNHC(=O)R^{7D}$  (式中、 $k$  および  $R^{7D}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲第 2 4 ~ 3 5 項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3 8.  $R^{3A}$  が  $-(CH_2)_kNHSO_2R^{3B}$  (式中、 $k$  および  $R^{3B}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲第 2 4 ~ 3 5 項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3 9.  $R^{4A}$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲第 2 4 ~ 3 8 項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4 0.  $R^{4A}$  が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲第 2 4 ~ 3 8 項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4 1.  $R^{4A}$  が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のチエニルである請求の範囲第 2 4 ~ 3 8 項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4 2.  $R^{4A}$  がフェニルである請求の範囲第 2 4 ~ 3 8 項のいずれかに記載のチ

アジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

43. 請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

44. 請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤。

45. 請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患の治療剤。

46. 請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

47. 請求の範囲第1～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療および／または予防方法。

48. 請求の範囲第1～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5の阻害方法。

49. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲第1～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

50. M期キネシンEg5阻害剤の製造のための請求の範囲第1～22項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

51. 請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5の阻害方法。

52. 請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする細胞増殖に関わる疾患の治療および／または予防方法。

53. 請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療および／または予防方法。

54. M期キネシンEg5阻害剤の製造のための請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

55. 細胞増殖に関わる疾患の治療剤の製造のための請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

56. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲第24～42項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015293

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D285/12, 417/04, 417/06, 417/12, A61K31/433, 31/497, 31/4439, A61P43/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D285/12, 417/04, 417/06, 417/12, A61K31/433, 31/497, 31/4439, A61P43/00, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Szczepankiewicz, B.G. et al., 'New antimitotic agents with activity in multi-drug-resistant cell lines and in vivo efficacy in murine tumor models.', J.Med.Chem., 2001, Vol.44, No.25, pages 4416 to 4430	1, 2, 4, 5, 8-14, 17-19, 23, 49, 50
X	WO 2003/051854 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 26 June, 2003 (26.06.03), Full text (Family: none)	1, 2, 4, 8-26, 33-46, 49, 50, 54-56
A		3, 5-7, 27-32

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 December, 2004 (21.12.04)

Date of mailing of the international search report  
11 January, 2005 (11.01.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015293

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/067939 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 06 September, 2002 (06.09.02), Full text; particularly, Claims; examples 7, 35 & EP 1379249 A1	1, 2, 4, 5, 8, 14-19, 23, 49, 50
X	Hassan, Saber M. et al., 'Heteroaromatization with ketene dithioacetals: Part I. Synthesis of some novel 5-amino-1-(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) and 1-(1, 3, 4-thiadiazin-2 yl) pyrazole-4-carbonitriles', Journal of Chemical Research, Synopses, 2000, Vol.12, pages 544 to 545, 1301 to 1315, compound no. 11	1, 2, 4, 14-19, 23-26, 36, 39-46, 49, 50, 54-56
X	Zelenin, K.N. et al., 'Synthesis and structure of (thioacyl) hydrazones', Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1984, Vol.20, No.1, pages 169 to 180, particularly, page 170	24-26, 29, 30, 36, 39-42
X	JP 62-53976 A (Fisons Plc.), 09 March, 1987 (09.03.87), Full text; particularly, Claims; examples & US 4927822 A1 & EP 217519 A1	24-26, 29, 30, 34-36
X	US 4338449 A (Eli Lilly and Co.), 06 June, 1982 (06.06.82), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	24, 25, 34-36
Y	JP 2000-229959 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 22 August, 2000 (22.08.00), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1, 2, 4, 5, 8-14, 17-19, 23, 49, 50
E, X	WO 2004/092147 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 28 October, 2004 (28.10.04), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none)	1, 8-13, 14-25, 34-46, 49, 50, 54-56

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/015293

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 47, 48, 51-53  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 47, 48, 51 to 53 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015293

Claims 1-46, 49, 50 and 54-56 relate to compounds including a group of various compounds, use thereof, and so on, but only some of the claimed compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, search has been made with priority given to a group of compounds supported by the description and disclosed therein, that is, compounds wherein R1 corresponds to any of claims 2-7; R2 corresponds to any of claims 8-13, R3 corresponds to any of claims 15, 16, 37 and 38, and R4 is a cyclic compound.

As to pharmaceutical use of claims 1-23, 43-46, 49, 50, and 54-56, the description includes no particular data showing that the compounds are effective in the pharmaceutical use, though it includes preparative examples. Thus, these claims are inadequately supported by the description.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D285/12, 417/04, 417/06, 417/12, A61K31/433, 31/497, 31/4439, A61P43/00, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D285/12, 417/04, 417/06, 417/12, A61K31/433, 31/497, 31/4439, A61P43/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Szczepankiewicz, B G et al., 'New antimitotic agents with activity in multi-drug-resistant cell lines and in vivo efficacy in murine tumor models.', J. Med. Chem. 2001, Vol. 44, No. 25, p 4416-4430.	1, 2, 4, 5, 8-14, 17-19, 23, 49, 50
X	WO2003/051854 A1 (協和発酵工業株式会社) 2003.06.26 全文 (ファミリー無し)	1, 2, 4, 8-26, 33-46, 49, 50, 54-56
A		3, 5-7, 27-32

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 12. 2004

国際調査報告の発送日

11. 1. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

狩野 留香

4 P

9048

電話番号 03-3581-1101 内線 6616

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO2002/067939 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2002.09.06 全文 特に特許請求の範囲及び実施例 7 35 参照 & EP 1379249 A1	1, 2, 4, 5, 8, 14-19, 23, 49, 50
X	Hassan, Saber M. et al., 'Heteroaromatization with ketene dithioacetals: Part I. Synthesis of some novel 5-amino-1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl) and 1-(1,3,4-thiadiazin-2-yl)pyrazole-4-carbonitriles', Journal of Chemical Research, Synopses, 2000, Vol. 12, p544-545, 1301-1315、化合物 11	1, 2, 4, 14-19, 23-26, 36, 39-46, 49, 50, 54-56
X	Zelenin, K. N. et al., 'Synthesis and structure of (thioacyl)hydrazones', Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1984, Vol. 20, No. 1, p 169-180、特に p170	24-26, 29, 30, 36, 39-42
X	JP 62-53976 A (ファイソンス・ビーエルシー) 1987.03.09 全文特に特許請求の範囲及び実施例参照 & US 4927822 A1 & EP 217519 A1	24-26, 29, 30, 34-36
X	US 4338449 A (Eli Lilly and Company) 1982.06.06 全文 特に特許請求の範囲及び実施例 参照 (ファミリー無し)	24, 25, 34-36
Y	JP 2000-229959 A (住友製薬株式会社) 2000.08.22 全文 特に特許請求の範囲 (ファミリー無し)	1, 2, 4, 5, 8-14, 17-19, 23, 49, 50
E, X	WO2004/092147 A1 (協和発酵工業株式会社) 2004.10.28 全文 特に特許請求の範囲及び実施例 参照 (ファミリー無し)	1, 8-13, 14-25, 34-46, 49, 50, 54-56

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 47, 48, 51-53 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲47, 48, 51-53は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

・請求の範囲1～46, 49, 50, 54～56に関連して、これらの請求項は広範囲な化合物群を包含する化合物自体或いはその用途等に関する発明であるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられまた、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物の一部分に過ぎないものと認められる。

したがって、明細書に裏付けられまた、開示されている化合物群の範囲である、R1が請求の範囲2～7のいずれかに該当し、R2が請求の範囲8～13のいずれかに相当し、R3が請求の範囲15, 16或いは37, 38のいずれかに該当し、R4が環式化合物である場合を中心に調査を行った。

・請求の範囲1～23, 43～46, 49, 50, 54～56の医薬用途について、明細書には当該医薬用途に有効であることを示す具体的なデータは示されておらず、単に製剤例が記載されているに過ぎないから、明細書による十分な裏付けがなされていない。